

Synthese neuer Furo[3,2-*a*]- und Pyrano[3,2-*a*]carbazolalkaloide

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

dem Bereich Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Dresden

von

M.Sc. Benedikt Spindler

geboren am 15.02.1990 in Gifhorn

Eingereicht am 02.06.2020

Datum der Verteidigung: 07.09.2020

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Hans-Joachim Knölker

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Peter Metz

Die Dissertation wurde in der Zeit von Februar 2016 bis Juni 2020 an der Professur für organische Chemie II der Fakultät für Chemie und Lebensmittelchemie angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Hans-Joachim Knölker für die Bereitstellung des überaus interessanten Themas bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Püschel, Frau Bardoux-Hess, Frau Bibrach und Frau Ahlers für die schnelle Versorgung mit Chemikalien und Laborbedarf. Bei Frau Czerwonka, Herrn Linke und Frau Theumer möchte ich mich für die geduldige Hilfe im Laboralltag bedanken. Bei der analytischen Abteilung bedanke ich mich für das Aufnehmen zahlreicher Spektren und vor allem Tilo der auch kurzfristig 2D-Spektren anfertigte und immer hilfsbereit bei deren Auswertung zur Seite stand.

Ganz besonders dankbar bin ich allen Mitarbeitern des Arbeitskreises Knölker für das sehr angenehme Arbeitsklima und die tatkräftige Unterstützung. Vor allem bedanke ich mich bei Robert, mit dem es am meisten Spaß machte, über Probleme im Promotionsalltag zu jammern, Valerie, die eine große Unterstützerin in allen Lebenslagen war, Erik, für lange Diskussionen über Gott und die Welt, Ute, die mich in der ersten Zeit meiner eigenen Forschung mit Rat und Tat unterstützte und den fleißigen Korrekturlesern Sebastian und (nochmal) Valerie.

Und zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie für die Unterstützung in allen Lebenslagen, während dieses langwierigen Unterfangens.

„Let us fight to free the world - to do away with national barriers - to do away with greed, with hate and intolerance.

Let us fight for a world of reason, a world where science and progress will lead to all men's happiness.“

–Charlie Chaplin

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil	1
Einleitung	1
1 Der Naturstoff und seine Beziehung zur Medizin	1
2 Carbazole – Arzneimittel der Zukunft?.....	2
3 Biogenese von Carbazolalkaloiden.....	4
Hauptteil	10
4 Aufgabenstellung.....	10
5 Synthesestrategien zum Aufbau von Carbazolen	12
5.1 Übersicht verschiedener Strategien	12
5.2 Aufbau und oxidative Cyclisierung von Diarylaminen.....	14
6 Synthese von Furo[3,2- <i>a</i>]carbazolen.....	18
6.1 Bisherige Arbeiten zu Furo[3,2- <i>a</i>]carbazolen.....	18
6.2 Synthese von 7,8-Dimethoxy-10 <i>H</i> -furo[3,2- <i>a</i>]carbazol-4-carbaldehyd (46) und 7,8-Dimethoxy-10 <i>H</i> -furo[3,2- <i>a</i>]carbazol-4-carbonsäuremethylester (51)	20
6.3 Synthese von 4-Methoxyfuro[3,2- <i>a</i>]carbazol (50)	33
6.4 Synthese von Furoclausin-B (42)	37
7 Synthese von Pyrano[3,2- <i>a</i>]carbazolen.....	54
7.1 Bisherige Synthesen von Pyrano[3,2- <i>a</i>]carbazolen.....	54
7.2 Syntheseplanung zu Clausin-T (43), Clauszolin E (45) und Guillauminin-B (44).....	56
7.3 Vorstufensynthese für die Naturstoffe Clausin-T (43), Clauszolin E (45) und Guillauminin-B (44).....	58
7.4 Racemische Synthese von Guillauminin-B (44)	78
7.5 Racemische Synthese von Clausin-T (43)	84
7.6 Versuche zur Racemischen Synthese von Clauszolin E (45).....	88
7.7 Versuche zur Vorstufensynthese von <i>trans</i> -Dihydroxygirinimbin (52), Clausin-W (53) und Guillauminin-A (54).....	90
8 Zusammenfassung und Ausblick	97
Experimenteller Teil.....	99
9 Allgemeine Angaben.....	101
9.1 Experimentelle Durchführung	101

9.2	Analyseverfahren.....	102
10	Synthesen	105
10.1	Versuche zur Synthese von 7,8-Dimethoxy-10 <i>H</i> -furo[3,2- <i>a</i>]carbazol-4-carbaldehyd (46) und 7,8-Dimethoxy-10 <i>H</i> -furo[3,2- <i>a</i>]carbazol-4-carbonsäuremethylester (51).....	105
10.2	Versuche zur Synthese von 4-Methoxyfuro[3,2- <i>a</i>]carbazol (50)	113
10.3	Versuche zur Synthese Furoclausin-B (42)	119
10.4	Versuche zur Synthese einer gemeinsamen Vorstufe von Clausin-T (43), Clauszolin E (45) und Guillauminin-B (44)	134
10.5	Versuche zur Synthese von Guillauminin-B (44)	143
10.6	Versuche zur Synthese von Clausin-T (43)	146
10.7	Versuche zur Synthese von Clauszolin E (45)	151
	Anhang	i
	Abkürzungs- und Symbolverzeichnis	i
	Literaturverzeichnis	v
	Selbstständigkeitserklärung.....	xv

Einleitung

1 Der Naturstoff und seine Beziehung zur Medizin

Naturstoffe, Biomoleküle, Biostoffe – unter diesen verschiedenen Begriffen versteht man chemische Verbindungen, die in Organismen gebildet werden und dort eine spezifische Funktion haben. Die Rollen von Naturstoffen im Organismus sind dabei vielfältig. Sie reichen vom einfachen Metaboliten über den Aufbau von Zellkompartimenten bis hin zu Funktionen in ausgefeilten Abwehrmechanismen. Aufgrund ihrer Vielfalt und ihren damit verbundenen oft sehr spezifischen Eigenschaften dienen Naturstoffe von jeher als Vorbild für die Entwicklung von Arzneimitteln aller Art.

Oft dienen Pflanzenextrakte, welche in der traditionellen Naturheilkunde eingesetzt werden, als Ausgangspunkt für die Erforschung neuer Therapeutika. Beispielsweise konnten 2007 von der Arbeitsgruppe um Lü und Kim verschiedene Naturstoffe aus dem Koreanischen großen Engelwurz (*Angelica gigas*, Bild entnommen von wikipedia.org¹) isoliert und auf ihre biologische Wirksamkeit getestet werden.² So stellten sie fest, dass die isolierten Pyranocumarine Decursin (**1**), Decursinolangelat (**2**) und Decursinol (**3**) eine antiandrogene Aktivität aufwiesen und somit als potenzielle Krebstherapeutika von großem Interesse sind. Seitdem wurden viele weitere biologische Aktivitäten von den genannten Naturstoffen evaluiert.^{3–7} So konnte von der Arbeitsgruppe um Cheon und Yu eine Inhibition des Transkriptionsfaktors FoxO-1, welcher in der hepatischen Gluconeogenese von Diabetes 2-Patienten eine wichtige Rolle spielt, festgestellt werden.⁸



Abbildung 1: *Angelica gigas*.

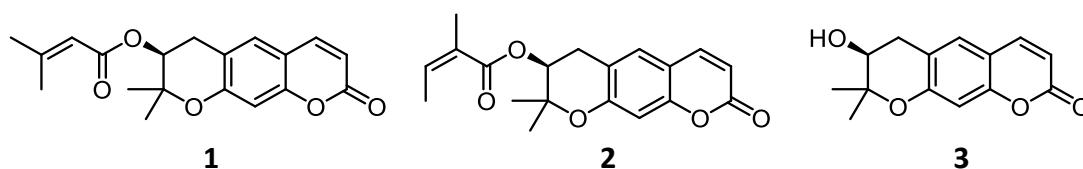


Abbildung 2: Aus *Angelica gigas* isolierte Pyranocumarine Decursin (**1**), Decursinolangelat (**2**) und Decursinol (**3**).

Weiterhin konnte von der Arbeitsgruppe um Lee und Suh nachgewiesen werden, dass Decursin (**1**) und Decursinolangelat (**2**) eine verstärkte Expression von Genen bewirken, welche Proteine zur Instandhaltung der extrazellulären Matrix sowie Wachstumsfaktoren

codieren. Dies äußert sich in einem positiven Effekt auf die Wundheilung von humanen Keratinocyten.⁹

Bis jedoch ein Naturstoff in der Medizin Verwendung finden kann, müssen diverse Hürden genommen werden. Hierbei ist in der Pharmaindustrie entscheidend, dass ein Wirkstoff eine konstante Qualität, eine definierte Konzentration und eine im alltäglichen Gebrauch einfache Darreichungsform besitzt. Diese Qualitätsfaktoren können bei Produkten, die aus natürlichen Quellen gewonnen werden, oft nicht eingehalten werden, da Wirkstoffkonzentrationen in der Natur häufig saisonalen Schwankungen unterliegen.¹⁰ Jedoch müssen in der Arzneimittelproduktion Risiken durch falsche Dosierung oder Kontamination durch unerwünschte Begleitstoffe unter allen Umständen verhindert werden. Daher ist die Identifikation des Pharmakophors und dessen Wirkmechanismus sowie die gezielte synthetische Darstellung meist unerlässlich. Eine synthetische Darstellung des gewünschten Naturstoffs ermöglicht eine genaue Überwachung der Qualität und stellt zudem die Verfügbarkeit in großen Mengen sicher. Dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, da Naturstoffe in den natürlichen Quellen oft nur in geringen Mengen vorliegen; sie werden vom Organismus nur nach Bedarf biogenetisch produziert. Hinzu kommt, dass die Struktur von Biomolekülen oft sehr komplex ist und die exakte Strukturzuordnung dementsprechend verkompliziert wird. Eine synthetische Darstellung der vermuteten Verbindung und der Vergleich der analytischen Daten mit denen des Naturstoffs kann Aufschluss über eine korrekte Zuweisung der Struktur geben.

2 Carbazole – Arzneimittel der Zukunft?

Bei den Carbazolalkaloiden handelt es sich um eine Naturstoffklasse, die sich strukturell vom 9*H*-Carbazol (**4**) ableitet. Die gängige Nummerierung der Atome und die Bezeichnung der Ringe ist in Abbildung 3 dargestellt. Mit der Entdeckung von Murrayanin (**5**), welches erstmals aus der asiatischen Pflanze *Murraya koenigii* isoliert wurde,¹¹ entwickelte sich ein reges Interesse an der Stoffklasse der Carbazole. Grund dafür war unter anderem die antimykotische Aktivität, welche bei biologischen Untersuchungen von Murrayanin (**5**) durch Chakraborty *et al.* festgestellt werden konnte.¹²

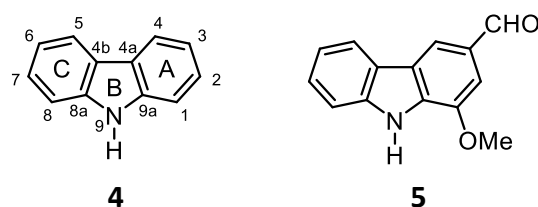


Abbildung 3: 9*H*-Carbazol (**4**), dessen Nummerierung und Bezeichnung der Ringe sowie das Carbazolalkaloid Murrayanin (**5**).

Im Zuge der Erforschung der chemischen Zusammensetzung traditionell eingesetzter Heilpflanzen wurden stetig neue Carbazolalkaloide isoliert, und auf der Suche nach neuen Therapeutika auch künstliche Derivate mit spezifisch angepassten Funktionen synthetisiert.^{13–18} Bisher konnten verschiedensten Carbazolen antivirale,¹⁹ antikanzerogene,^{20,21} antibiotische²² und antiinflammatorische Wirkung nachgewiesen werden. Antiviral wirksame Carbazole sind zum Beispiel das Carbazol **6**, welches eine hohe Aktivität gegen das Humane Immundefizienz Virus (HIV) aufweist²³ sowie das Carbazol **7**, welchem eine hohe Aktivität gegen Hepatitis C-Viren (HCV) nachgewiesen werden konnte.²⁴

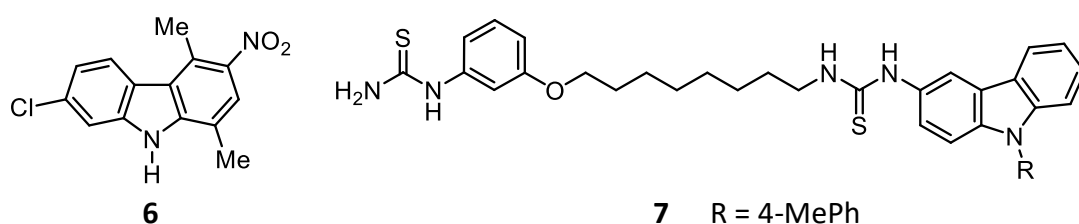


Abbildung 4: Antiviral wirksame Carbazolderivate.

In Abbildung 5 ist eine Auswahl an Carbazolen dargestellt, bei denen eine antitumorale Aktivität festgestellt wurde. Das Carbazolderivat MHY407 (**8**) erwies sich dabei durch Inhibition der Zellproliferation und einer damit einhergehenden Steigerung der Apoptose besonders aktiv gegen Brustkrebs.²⁵ Hingegen zeigte der Naturstoff Excavatin-A (**9**) eine cytotoxische Aktivität gegen Lungenkarzinome sowie gegen humane Zervixkarzinom-Epithelzellen.²⁶ Das von der Arbeitsgruppe um Hernández entwickelte EHop-016 (**10**) erwies sich in biologischen Tests als höchst potenter Inhibitor der GTPase Rac1, welche eine wichtige Rolle in der zellulären Migration und Invasion von Brustkrebszellen spielt. Die resultierende Hemmung des Tumorwachstums sowie die drastischen Reduzierung der Metastasenbildung wurde von der Arbeitsgruppe auch *in vivo* demonstriert.²⁷

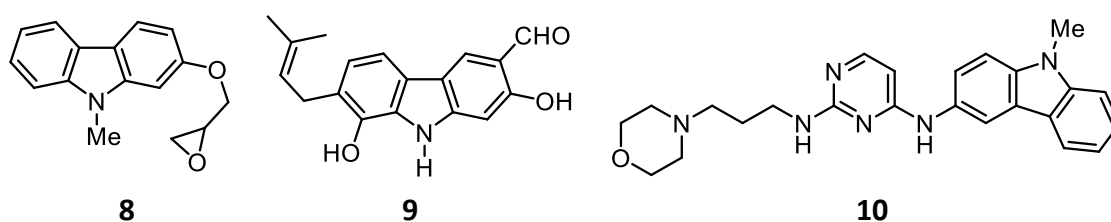


Abbildung 5: Antikanzerogen wirksame Carbazolderivate.

Dem Carbazol **11** (Abbildung 6) konnte *in vitro* eine hohe antibiotische Aktivität gegen Krankenhauskeime wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden.²⁸ Ein weiteres Carbazolderivat, welches eine hohe antibiotische Wirksamkeit zeigt, speziell gegen das *Mycobacterium tuberculosis*, ist das 6-Acylcarbazol **12**.^{29,30}

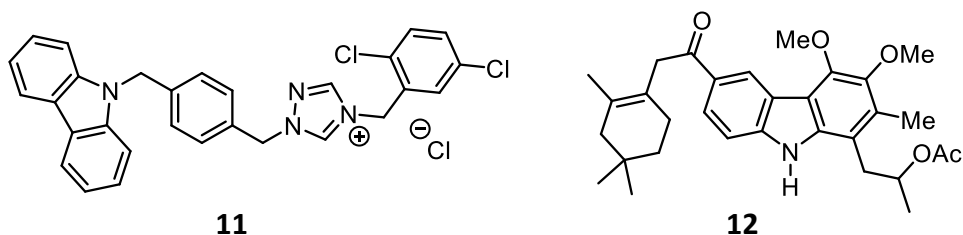
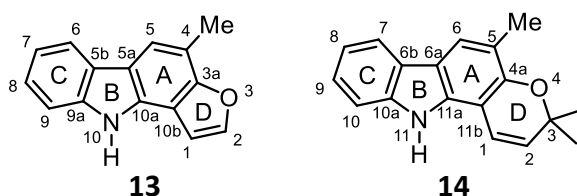


Abbildung 6: Antibiotisch wirksame Carbazolderivate.

Neben der großen Anzahl tricyclischer Carbazolalkaloide, die bisher aus natürlichen Quellen wie höheren Pflanzen, Schwämmen aber auch Mikroorganismen isoliert wurden, machen auch tetracyclische Carbazolalkaloide wie die Furo- und Pyranocarbazole eine stetig wachsende Anzahl der isolierten Vertreter dieser Naturstoffklasse aus.

Auch verschiedenen Vertretern dieser Subklassen der Carbazole wurden verschiedene biologische Wirkweisen nachgewiesen, auf die an entsprechender Stelle in dieser Arbeit näher eingegangen wird (siehe Abschnitt 6.1 für Furocarbazole und Abschnitt 7.1 für Pyranocarbazole).

Die in dieser Arbeit verwendete Nummerierung der Atome und Benennung der Ringe ist in Abbildung 7 an den Beispielen Furostifolin (**13**) und Girinimbin (**14**) gezeigt. Diese folgt den Empfehlungen der IUPAC, auch wenn in der Literatur von vielen Arbeitsgruppen, welche verschiedene Vertreter dieser Stoffklassen isolierten, eine alternative Nummerierung verwendet wird.

Abbildung 7: Nummerierung von Furo[3,2-a]- und Pyrano[3,2-a]carbazolen anhand der Beispiele Furostifolin (**13**) und Girinimbin (**14**).

3 Biogenese von Carbazolalkaloiden

Auf der Herkunft natürlicher Carbazole beruhend werden diese in zwei verschiedene Klassen unterteilt: Zum einen die aus höheren Pflanzen, und zum anderen die aus Mikroorganismen und anderen natürlichen Quellen isolierten Carbazolalkaloide. Auf die zuerst genannten soll hier der Fokus gelegt werden. Die Biosynthese von Carbazolalkaloiden in höheren Pflanzen ist bis heute nicht vollständig geklärt. Die bisher angenommenen Biogenesewege beruhen auf den Entdeckungen verschiedener Carbazolalkaloide und deren struktureller Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede.

Vergleicht man die Carbazolalkaloide, welche aus höheren Pflanzen der Genera *Murraya*, *Clausena* und *Glycosmis* isoliert wurden, fällt auf, dass sie alle eine C₁-Einheit am C3-Kohlenstoffatom des Carbazolgrundgerüsts tragen. Diese C₁-Einheit kann als Methylgruppe vorliegen, oder bis zur Carbonsäure oxidiert sein. Bis auf wenige Ausnahmen ist dieses Strukturmerkmal in allen aus höheren Pflanzen isolierten Carbazolen vorhanden.¹³

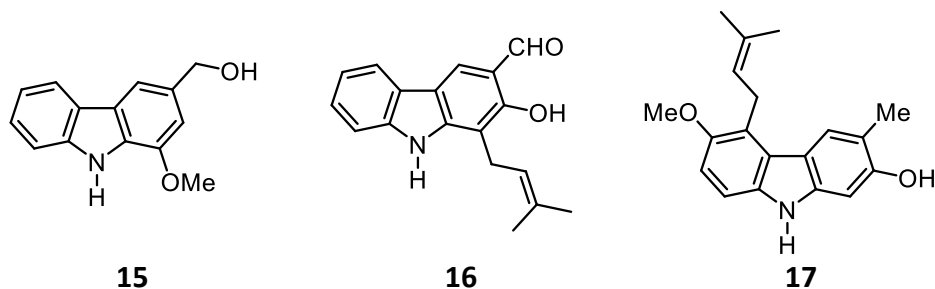
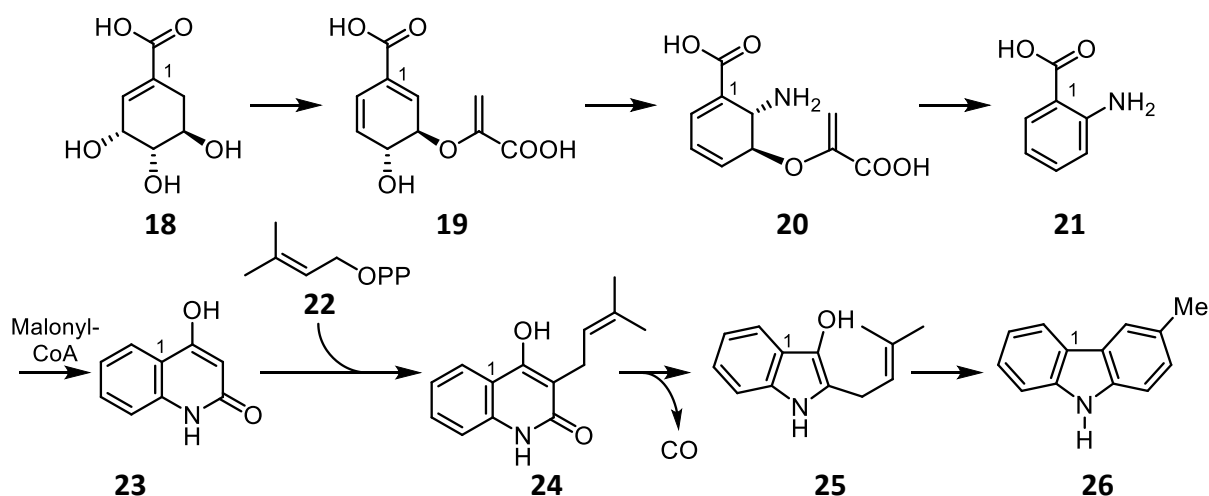


Abbildung 8: Koenolin (**15**), isoliert aus *Murraya koenigii*, Heptaphyllin (**16**), isoliert aus *Clausena heptaphylla* und Glybomin B (**17**), isoliert aus *Glycosmis arborea*.

Aufgrund dieser C₁-Einheit wird davon ausgegangen, dass sich die aus höheren Pflanzen isolierten Carbazole vom 3-Methylcarbazol (**26**) als biogenetischem Vorläufer ableiten.¹³ Zudem wird diese Annahme durch die Isolierung verschiedener, strukturell verwandter Carbazole aus taxonomisch verwandten Pflanzen der genannten Genera untermauert. Es stellt sich nun jedoch die Frage, wie das 3-Methylcarbazol (**26**) in der Pflanze gebildet wird. Es wird angenommen, dass dieses über den Shikimisäureweg entsteht. Grund für diese Annahme ist erneut die charakteristische 3-Methylsubstitution. Die postulierte Biosynthese von 3-Methylcarbazol (**26**) über den Shikimisäureweg ist in Schema 1 dargestellt.¹³

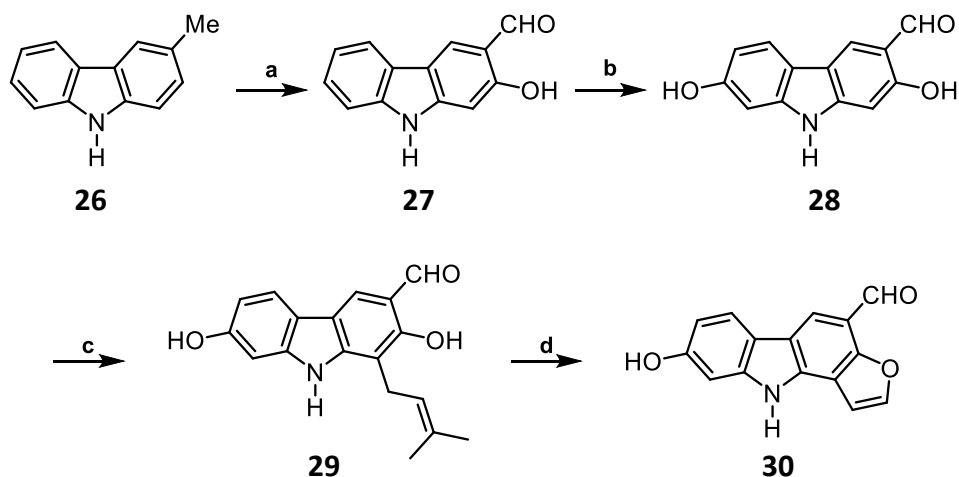


Schema 1: Biogenese von 3-Methylcarbazol (**26**) ausgehend von Shikimisäure (**18**).¹³

Die namensgebende Shikimisäure (**18**) wird im ersten Schritt mit Adenosyltriphosphat (ATP) in das in 3-Position phosphorylierte Derivat überführt und anschließend mit Phosphoenolpyruvat umgesetzt. Nach der 1,2- und 1,4-Eliminierung von zwei Phosphorsäuremolekülen wird die Chorisminsäure (**19**) erhalten. Diese wird nun durch den Angriff von Ammoniak, welcher aus L-Glutamin erzeugt wird, unter Wasserabspaltung zum Intermediat **20** umgesetzt. Durch Eliminierung von Brenztraubensäure kommt es zur Bildung von Anthranilsäure (**21**), welches ein gut bekanntes Intermediat aus der Biogenese von L-Tryptophan ist. Der Umsatz von Anthranilsäure (**21**) zum Chinolon **23** wird auch für die Biosynthese von natürlich vorkommenden Chinolinen angenommen. Dieser erfolgt über die Umsetzung mit Malonyl-CoA und eine anschließende Amidbildung. Durch den Umsatz mit Prenylpyrophosphat (**22**) gefolgt von einer Decarboxylierung kann über Intermediat **24** das Indol **25** gebildet werden. Unter Abspaltung von Wasser cyclisiert dieses abschließend zum 3-Methylcarbazol (**26**).

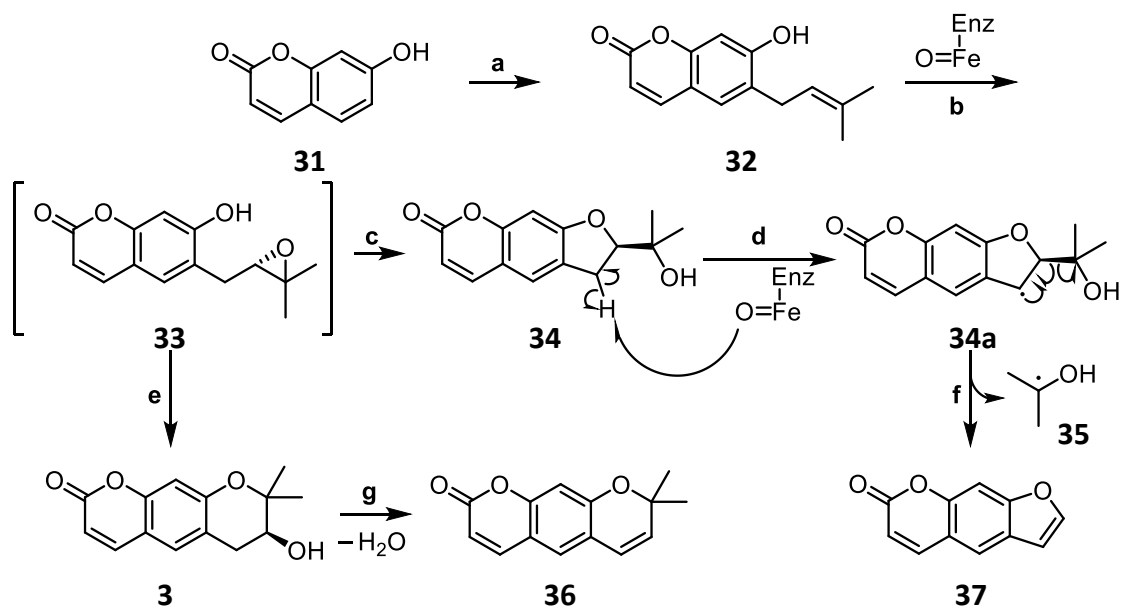
Auch wenn die Biogenese von 3-Methylcarbazol bei weitem nicht vollständig verstanden ist, so wird der vorangehend beschriebene Weg allgemein anerkannt, da er den Ursprung der C₁-Substitution in 3-Position schlüssig erklärt. Isotopenmarkierungsexperimente von Kapil *et al.*³¹ schließen die nachträgliche Einführung der C₁-Einheit am 9H-Carbazol (**4**), wie sie von Chakraborty vorgeschlagen wurde,³² aus.

Auf Grundlage von 3-Methylcarbazol (**26**) können nun Hypothesen für die Biogenese diverser weiterer Naturstoffe wie zum Beispiel das Furoclausin-A (**30**) durch die Kombination verschiedener Funktionalisierungsschritte aufgestellt werden. Wie aus Schema 2 leicht ersichtlich, könnte 3-Methylcarbazol (**26**) an der Methylgruppe oxidiert und anschließend am C2-Kohlenstoff oxygeniert und somit Mukonal (**27**) generiert werden. Beide Verbindungen konnten aus der gleichen Pflanze (*Murraya koenigii*) isoliert werden, was für die biosynthetische Verwandtschaft dieser Verbindungen spricht.^{33,34} Mukonal (**27**) könnte anschließend in Position 7 zu Clausin-O (**28**) oxygeniert und mithilfe von Prenylpyrophosphat (**22**) zu 7-Hydroxyheptaphyllin (**29**) umgesetzt werden, welches vermutlich den biogenetischen Vorläufer von Furoclausin-A (**30**) darstellt. Ein Indiz für diesen Biogeneseweg ist die Isolierung der genannten Carbazolalkaloide aus *Clausena excavata*.^{35,36} Eine Ausnahme bildet das Carbazol **29**, welches noch nicht aus *C. excavata*, jedoch aus den taxonomisch verwandten Pflanzen *C. lansium* sowie *C. guillauminii* isoliert werden konnte.^{37,38} Dabei ist besonders die Isolierung aus Letzterer von Interesse, da in dem Extrakt ebenfalls Furoclausin-A (**30**) gefunden werden konnte.



Schema 2: Möglicher Biosyntheseweg für Furoclausin-A (**30**), ausgehend von 3-Methylcarbazol (**26**). **a**: 2-Oxygenierung und Oxidation der Methylgruppe; **b**: 7-Oxygenierung; **c**: Prenylierung mit Prenylpyrophosphat (**22**); **d**: Ringschluss.

Die Annahme dieses Biosynthesewegs wird durch die Biogenese von Psoralen (**37**) gestützt, welches ebenfalls über einen anellierten Furanring verfügt (siehe Schema 3). In der von Caporale *et al.* 1981 vorgeschlagenen Biogenese von Psoralen (**37**) erfolgt ausgehend von Umbelliferon (**31**) zuerst eine Prenylierung mittels Prenylpyrophosphat (**22**) zu Demethylsuberosin (**32**).³⁹



Schema 3: Biogenese von Psoralen (**37**) und Xanthyletin (**36**). **a**: Prenylierung mit Prenylpyrophosphat (**22**); **b**: Epoxidierung über Cytochrom-P450-Monooxygenase; **c**: 5-*exo-tet*-Cyclisierung; **d**: Oxidation durch Cytochrom-P450-Monooxygenase; **e**: 6-*exo-tet*-Cyclisierung; **f**: Abspaltung eines Hydroxy-*iso*-propyl-Radikals (**35**); **g**: Eliminierung von Wasser.

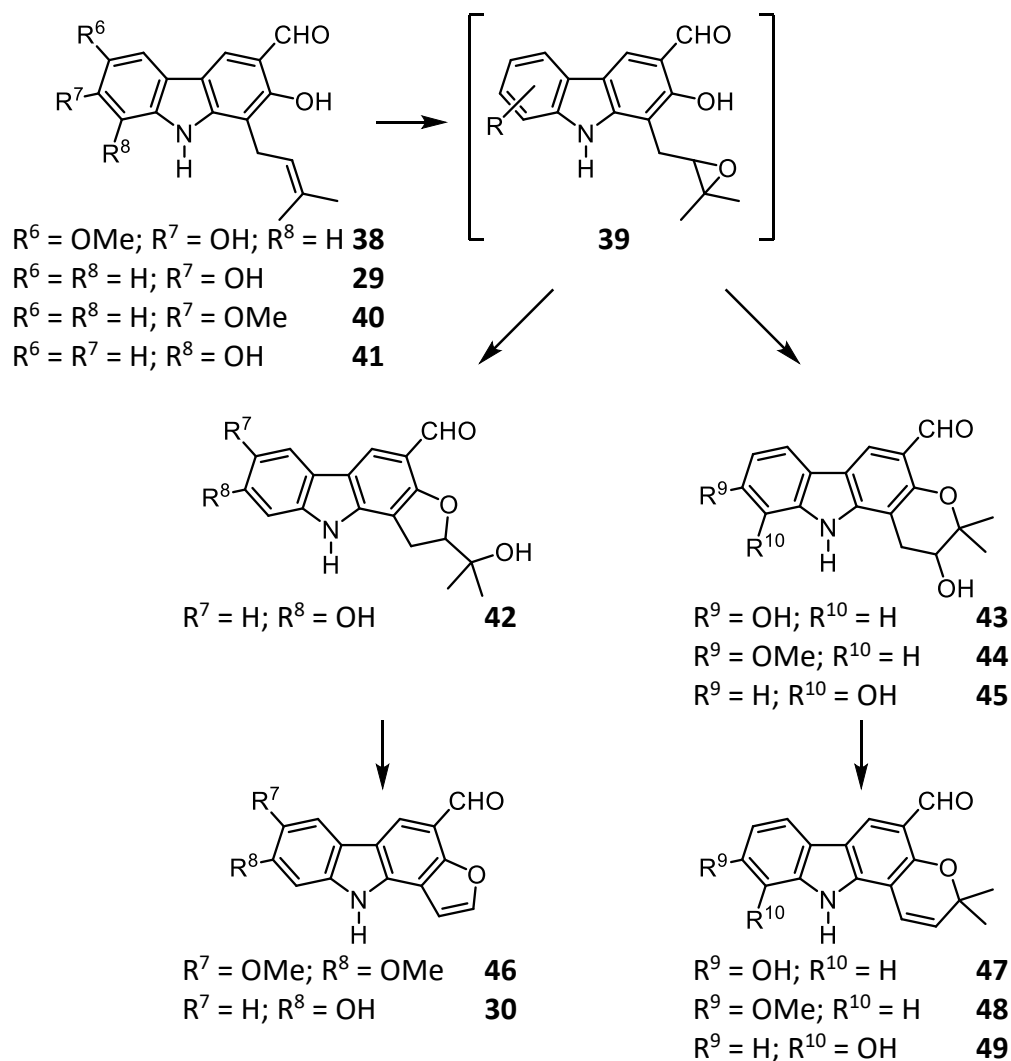
Der anschließende Schritt ist umstritten; lange wurde angenommen, dass eine Cytochrom-P450-basierte Monooxygenase die Prenylgruppe epoxidiert. Die Epoxidierung mit dieser Art Enzym ist grundlegend bekannt,⁴⁰ jedoch konnten epoxidierte Intermediate der Struktur **33** in keinem bisher untersuchten enzymatischen System nachgewiesen werden.⁴¹ Dies könnte jedoch der Instabilität solcher Epoxidintermediate geschuldet sein, da Verbindungen dieser Struktur auch spontan eine 5-*exo-tet*-Cyclisierung durchlaufen können.

Da die Verbindung **33** jedoch auch Aufschluss auf die Biogenese anderer Naturstoffe gibt, wird sie hier als Modell beibehalten. Die Bildung von Marmesin (**34**) erfolgt durch eine 5-*exo-tet*-Cyclisierung des intermediär angenommenen Epoxids **33**. Um von Marmesin (**34**) zu Psoralen (**37**) zu gelangen, muss formal die Abspaltung von *iso*-Propanol erfolgen. Dies geschieht vermutlich über einen Radikalmechanismus, der durch die Oxidation mit einer weiteren Cytochrom-P450-oxygenase initiiert wird. Dabei wird ein Wasserstoffradikal auf die Oxygenase übertragen und anschließend ein Hydroxy-*iso*-propylradikal (**35**) abgespalten. Dieses wird weiter zu Aceton metabolisiert.

Ausgehend von Intermediat **33** ist jedoch auch die Öffnung des Epoxids über einen 6-*exo-tet*-Mechanismus denkbar, was zum Dihydropyranring führen würde, wie er in Decursinol (**3**)⁴² zu finden ist. Abspaltung von Wasser führt anschließend zu Xanthyletin (**36**).^{43,44}

Die Isolierung diverser Pyranocarbazole neben prenylierten Carbazolen und Furocarbazolen aus Pflanzen der Genera *Clausena*, *Murraya* und *Glycosmis* legt eine ähnliche Biogenese dieser Naturstoffe nahe (siehe Schema 4). So kann zum Beispiel für die Naturstoffe Furoclausin-A (**30**) und Clauraila E (**47**) der Biogeneseweg mit den Zwischenstufen Furoclausin-B (**42**) sowie Clausin-T (**43**) beschrieben werden. Für die Rolle von Furoclausin-B (**42**) als Zwischenprodukt spricht auch die geringe Menge, in der die Verbindung isoliert werden konnte (0.3 mg **42** aus 0.8 kg Borke von *C. excavata*). Im Vergleich dazu wurde Furoclausin-A (**30**) in einer deutlich größeren Menge erhalten (5.8 mg **30** aus 0.8 kg Borke von *C. excavata*).³⁶

Wie aus Schema 4 ersichtlich ist kann durch die Isolierung verschiedener Naturstoffe aus taxonomisch verwandten Pflanzen der Biogeneseweg diverser Carbazolalkaloide schlüssig nachvollzogen werden. Dieses Wissen um den Aufbau der Strukturelemente in der Natur kann in der Laborsynthese für die Planung biomimetischer Totalsynthesen genutzt werden.



Schema 4: Biogenetisch verwandte Carbazolalkaloide: 7-Hydroxy-6-methoxyheptaphyllin (**38**),⁴⁵ 7-Hydroxyheptaphyllin (**29**),³⁷ 7-Methoxyheptaphyllin (**40**),⁴⁶ Heptazolin (**41**),⁴⁷ Furoclausin-B (**42**),³⁶ Clausin-T (**43**),³⁶ Guillauminin-B (**44**),³⁸ Clauszolin E (**45**),⁴⁸ Carbazol **46**,⁴⁹ Furoclausin-A (**30**),³⁶ Clauraila E (**47**),⁵⁰ 7-Methoxymurrayacin (**48**)⁵¹ und Clauszolin-G (**49**).⁴⁸

Hauptteil

4 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Totalsynthese der in Abbildung 9 gezeigten Furo[3,2-*a*]- und Pyrano[3,2-*a*]carbazole. Dabei handelt es sich bei allen gezeigten Molekülen bis auf Carbazol **51** um Verbindungen, die aus natürlichen Quellen isoliert wurden.^{36,38,49,52} Die Totalsynthese sollte zum einen zur Erschließung der Verbindungen für biologische Studien, zum anderen zur Validierung der zugewiesenen Strukturen erfolgen. Carbazol **51** sollte aufgrund der Vermutung, dass es sich um einen potenziellen Naturstoff handeln könnte, in diesem Zuge ebenfalls synthetisiert werden. Die Vermutung begründet sich auf Widersprüche in der Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Khan, welche Verbindung **46** erstmals isolierte (siehe Abschnitt 6.1).⁴⁹

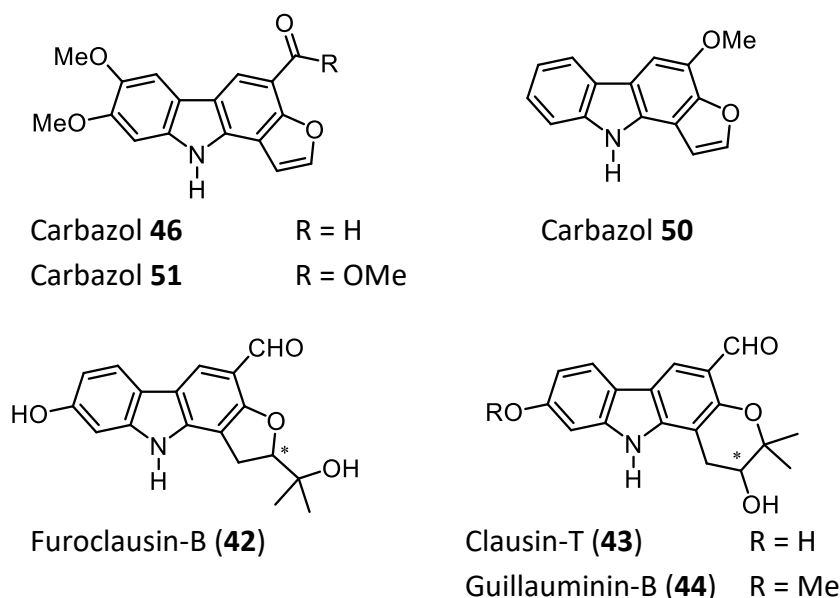


Abbildung 9: Zielmoleküle dieser Arbeit.

Um die Darstellung der gezeigten Verbindungen zu ermöglichen, musste eine retrosynthetische Analyse und die Synthesepanung unter Einbeziehung eventuell benötigter Schutzgruppen erfolgen. Im Zuge der Totalsynthese von Naturstoff **42** sollte weiterhin die absolute Konfiguration dieser Verbindung aufgeklärt werden. Ziel war es zudem, eine biomimetische Synthesestrategie für die (enantioselektive) Darstellung der Verbindungen **43**, **44** und **45** zu entwickeln.

Ferner sollten in dieser Arbeit Strategien zur Synthese von Schlüsselverbindungen für die Totalsynthese der in Abbildung 10 gezeigten Verbindungen etabliert werden. Diese Schlüsselverbindungen sollten in weiterführenden Forschungsarbeiten eine Synthese der Verbindungen **52**, **53** und **54** ermöglichen.

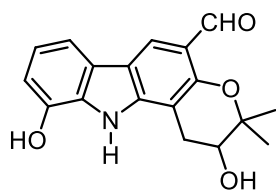
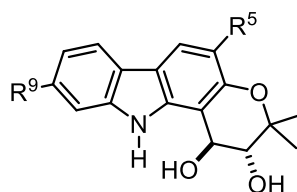
Clauszolin E (**45**)*trans*-Dihydroxygirininimbin (**52**) R⁵ = Me; R⁹ = HClausin-W (**53**) R⁵ = CHO; R⁹ = HGuillauminin-A (**54**) R⁵ = CHO; R⁹ = OMe

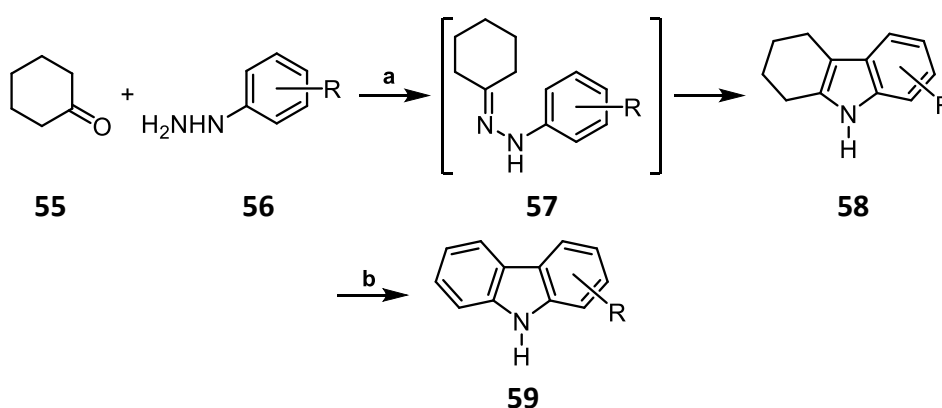
Abbildung 10: Zielmoleküle von Vorstufensynthesen dieser Arbeit.

5 Synthesestrategien zum Aufbau von Carbazolen

5.1 Übersicht verschiedener Strategien

Für die Synthese von Carbazolen sind in der Literatur verschiedene Strategien bekannt.¹³ Die bekanntesten sind dabei wohl die Fischer–Borsche-Synthese und die Graebe–Ullmann-Synthese.

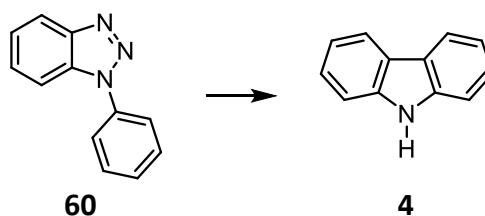
Bei der Fischer–Borsche-Synthese erfolgt die Kondensation von Cyclohexanon (**55**) mit einem Arylhydrazin **56**. Das intermediär entstehende Arylhydrazon **57** cyclisiert unter den sauren Bedingungen anschließend zum Tetrahydrocarbazol **58**. Dieses wiederum kann durch den Einsatz von Chloranil oder Palladium auf Aktivkohle zum Carbazol **59** umgesetzt werden.



Schema 5: Allgemeiner Syntheseweg der Fischer–Borsche-Synthese. Reaktionsbedingungen: a: aq. HOAc, RF; b: Chloranil oder Pd/C.

Diese Syntheseroute besticht durch die gute Verfügbarkeit der Edukte und die ökonomisch günstigen Reagenzien, jedoch ist ein Nachteil dieser Methode die begrenzte Toleranz gegenüber empfindlichen Substituenten. Gerade bei der Synthese hochsubstituierter Carbazolderivate führt dies zu Einschränkungen.

Die Graebe–Ullmann-Synthese geht von einem Benzotriazol **60** aus, welches bei hohen Temperaturen unter Abspaltung von N₂ zum 9H-Carbazol (**4**) cyclisiert.

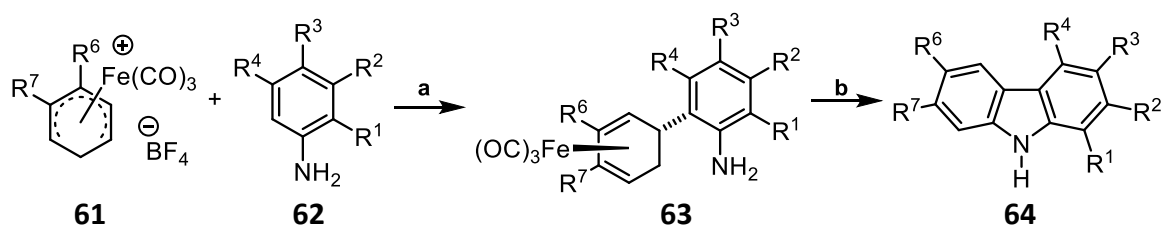


Schema 6: Die Graebe–Ullmann-Synthese. Reaktionsbedingungen: lösungsmittelfrei, Δ.

Durch die hohen Temperaturen während der Synthese ist diese Methode ebenfalls wenig tolerant gegenüber diversen funktionellen Gruppen.

Aufgrund der genannten Nachteile dieser klassischen Methoden wird in der modernen Synthesechemie vornehmlich auf übergangsmetallkatalysierte Reaktionen zurückgegriffen, bei denen die Substratbreite durch mildere Reaktionsbedingungen und größere Freiheit in der Wahl des Substitutionsmusters erweitert wird.

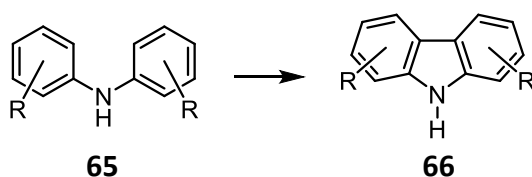
Ein Beispiel für eine solche Strategie ist die von der Arbeitsgruppe um Knölker entwickelte Synthese von Carbazolen aus Eisenkomplexen der allgemeinen Struktur **61** (Schema 7).^{13,53–55}



Schema 7: Eisenvermittelte Synthese hochsubstituierter Carbazolverbindungen der allgemeinen Struktur **64**. Reaktionsbedingungen: **a**: MeCN; **b**: oxidative Cyclisierung.

Dabei kommt es durch eine elektrophile aromatische Substitution zur Bildung eines Arylamin-substituierten Tricarbonyl(η⁴-cyclohexadien)Eisen-Komplexes **63**, welcher dann in einer oxidativen Cyclisierung zu einem Carbazol der allgemeinen Struktur **64** umgesetzt werden kann. Nachteile der Methode belaufen sich auf Einschränkungen bezüglich des Substitutionsmusters des Eisenkomplexes **61**. An diesem können höchstens zwei Substituenten gebunden sein. Zudem ist die Reaktion nur dann in guten Ausbeuten durchführbar, wenn das Arylamin **62** elektronenreich ist.

Eine andere im Arbeitskreis Knölker mitentwickelte Methode zur Synthese von Carbazolderivaten geht von Diarylaminen der allgemeinen Struktur **65** aus, welche anschließend oxidativ cyclisiert werden.

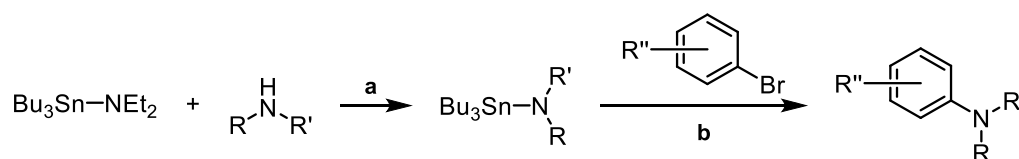


Schema 8: Palladium(II)-vermittelte Synthese von Carbazolverbindungen aus Diarylaminen. Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂, HOAc, Δ.

Der Vorteil dieser Methode ist die gute Zugänglichkeit der benötigten Diarylamine, welche durch diverse Synthesemethoden mit verschiedensten Substitutionsmustern dargestellt werden können. Da jene Strategie in dieser Arbeit ausführlich verwendet wurde, setzt sich der nachfolgende Abschnitt intensiver mit den Einzelreaktionen der Methode auseinander.

5.2 Aufbau und oxidative Cyclisierung von Diarylaminen

Diarylamine dienen in der organischen Synthese als wichtige Ausgangsverbindungen in der Darstellung komplexer Moleküle. Ursprünglich durch nucleophile aromatische Substitution oder kupfervermittelte Reaktionen zugänglich,^{56,57} hat sich heute die Verwendung der Buchwald–Hartwig-Kupplung in weiten Teilen durchgesetzt. Bei dieser von Steven Buchwald und John Hartwig 1994 zeitgleich, aber unabhängig voneinander entwickelten Methode handelt es sich um eine klassische Palladium(0)-katalysierte Kreuzkupplung.^{58,59}



Schema 9: Ursprünglich von Buchwald und Hartwig vorgestellte Synthese von Arylaminen.
Reaktionsbedingungen: a: Ar, 80 °C; b: 1 – 2.5 mol% Pd-Kat., Toluol, 105 °C.

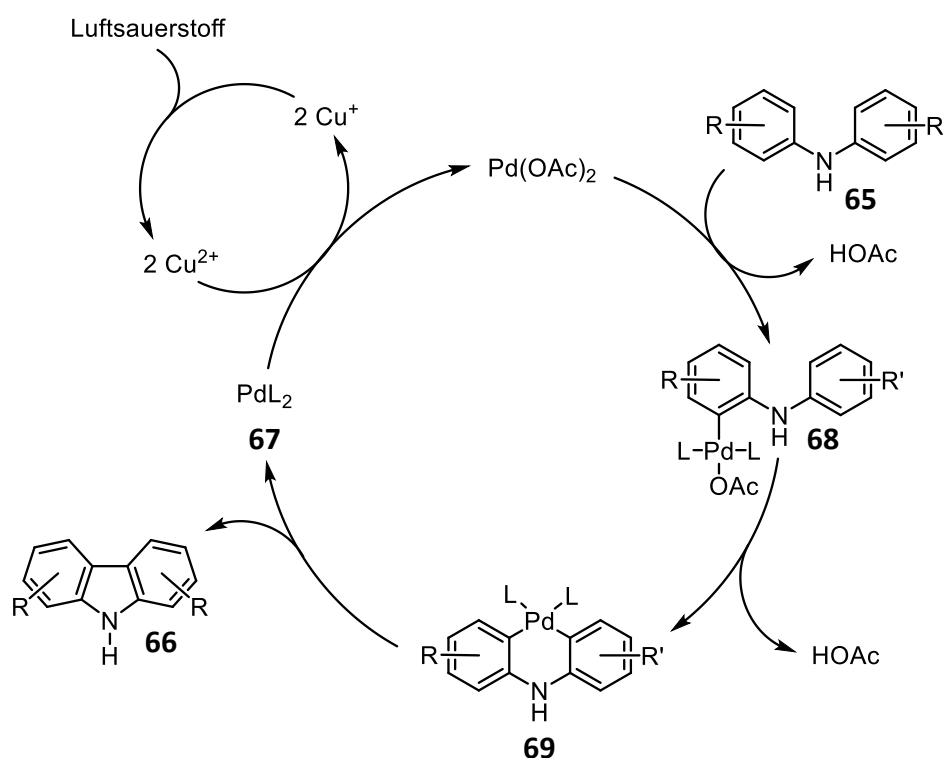
Wurden in den von Buchwald und Hartwig erstmals vorgestellten Reaktionen noch Aminostannane verwendet (Schema 9), so konnte die Methode in den folgenden Jahren so weit entwickelt werden, dass heute auf hochtoxische Zinnverbindungen verzichtet werden kann. Ebenfalls erweitert wurde das Repertoire an Kupplungspartnern, welche der Aminokomponente zur Verfügung stehen: Neben dem klassischen Einsatz von Arylbromiden finden heutzutage auch Iodide, Triflate und sogar Chloride Anwendung in der Buchwald–Hartwig-Reaktion.⁶⁰

Mechanistisch folgt die Reaktion den klassischen Teilschritten einer Palladium(0)-katalysierten Kreuzkupplung: oxidative Addition, Ligandenaustausch und abschließende reduktive Eliminierung unter Regeneration der katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies.^{61,62} Der große Vorteil dieser Methode ist die hohe Modularität der Reaktion; durch den Einsatz verschiedener (Pseudo-)Halogenide, Liganden, Basen und Amine kann in den meisten Fällen eine geeignete Reagenzienkombination gefunden werden, welche die erfolgreiche Synthese des gewünschten Diarylamins ermöglicht.

Zur Synthese von Carbazolen wird das Diarylamin anschließend in einer oxidativen Cyclisierung umgesetzt. Diese Reaktion wurde 1975 von Åkermark etabliert⁶³ und später von den Arbeitsgruppen um Knölker und Fagnou weiterentwickelt. Die Vorschrift nach Åkermark wird mit stöchiometrischen Mengen Palladium(II)-acetat in Essigsäure unter Rückfluss durchgeführt. Da der stöchiometrische Einsatz von Palladiumsalzen sowohl ökonomische als auch ökologische Nachteile birgt, wurde von der Arbeitsgruppe um Knölker der Einsatz eines katalytischen Systems ähnlich der bei der Wacker-Oxidation zum

Einsatz kommenden Strategie verwendet. Dabei wird Kupfer(II)-acetat als Reoxidanz verwendet, welches wiederum durch Luftsauerstoff reoxidiert werden kann.

Von der Arbeitsgruppe um Fagnou konnten weitere Reaktionsbedingungen für die oxidative Cyclisierung von Diarylaminen zu Carbazolen erfolgreich eingesetzt werden, bei denen die Abwesenheit eines zusätzlichen Reoxidanz wie Kupferacetat trotzdem die Verwendung katalytischer Menge Palladiumsalz erlaubte. Bei dieser Methode kam neben Palladium(II)-acetat Pivalinsäure als Lösungsmittel und Kaliumcarbonat als Additiv zum Einsatz.⁶⁴



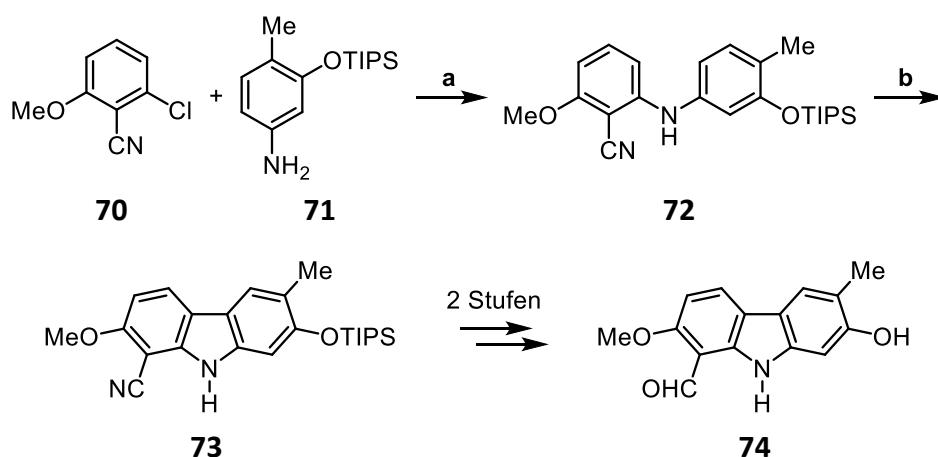
Schema 10: Postulierter Mechanismus der oxidativen Cyclisierung von Diarylaminen.⁶⁵

Gensch untersuchte den Mechanismus dieser oxidativen Cyclisierung ausführlich und stellte aufgrund der Isolierung einer Palladiumspezies der Struktur **69** den in Schema 10 dargestellten möglichen Reaktionsweg auf.^{65–67} Dieser Mechanismus erfolgt über eine C–H-Aktivierung, wobei ein CMD-Mechanismus (engl.: *concerted metalation deprotonation*) favorisiert wird. Anschließend wird von einer zweiten C–H-Aktivierung, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung unter Freisetzung einer Palladium(0)-Spezies **67** ausgegangen (siehe Schema 10). Auch wenn der grundlegende Mechanismus weitestgehend geklärt ist, so gibt es noch immer viel Aufklärungsbedarf bei verschiedenen Aspekten dieser Reaktion.

Bisher wurde der Wahl der Palladiumquelle keine besondere Bedeutung für den Verlauf der Reaktion zugeschrieben, was durch das Fehlen von Studien auf diesem Gebiet deutlich

wird. Aktuelle Ergebnisse zeigen jedoch, dass der Einsatz einer anderen Palladiumquelle wie Palladium(II)-hexafluoracetylacetonat einen deutlichen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Umsetzung besitzt (siehe Abschnitt 6.2.5, Abschnitt 6.3 und Abschnitt 7.4). Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass zum Beispiel im Falle des Palladium(II)-hexafluoracetylacetonats ein Ligandenaustausch nur bedingt erfolgt, was jedoch aufgrund der Möglichkeit der Chelatisierung des Hexafluoracetylacetonatanions nicht weiter überraschend ist. Diese stärkere Bindung des Liganden zum Palladiumatom könnte in zweierlei Hinsicht positive Effekte auf die Reaktionsdurchführung besitzen. Zum einen könnte dies verhindern, dass es zur Abscheidung metallischen Palladiums an der Kolbenwand kommt („Palladium black“) wodurch die Reoxidation des Katalysators erleichtert wird, was letztendlich zu höheren *turn over numbers* dessen führen könnte. Die Abscheidung metallischen Palladiums führt in vielen Fällen dazu, dass die Katalyse bei Reaktionen diesen Typs zum Erliegen kommt.^{68,69} Zum anderen könnte der Palladacyclus **69** (Schema 10) durch die Chelatisierung mit Hexafluoracetylacetonat eine höhere Stabilisierung erfahren, was zu einer schnelleren Bildung dieser Zwischenstufe führte. In diesem Rahmen stellt sich die Frage nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dieser Reaktion, welche sich jedoch ohne weitere Untersuchungen zu diesem Thema zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantworten lässt.

Die Methode der Synthese von Carbazolalkaloiden über den vorherigen Aufbau eines Diarylamins hat in der Literatur bereits vielfältige Anwendung gefunden. So konnte der Naturstoff Murrayalin B (**74**) erstmals 2014 durch Hesse unter Verwendung dieser Strategie synthetisiert werden (Schema 11).⁷⁰

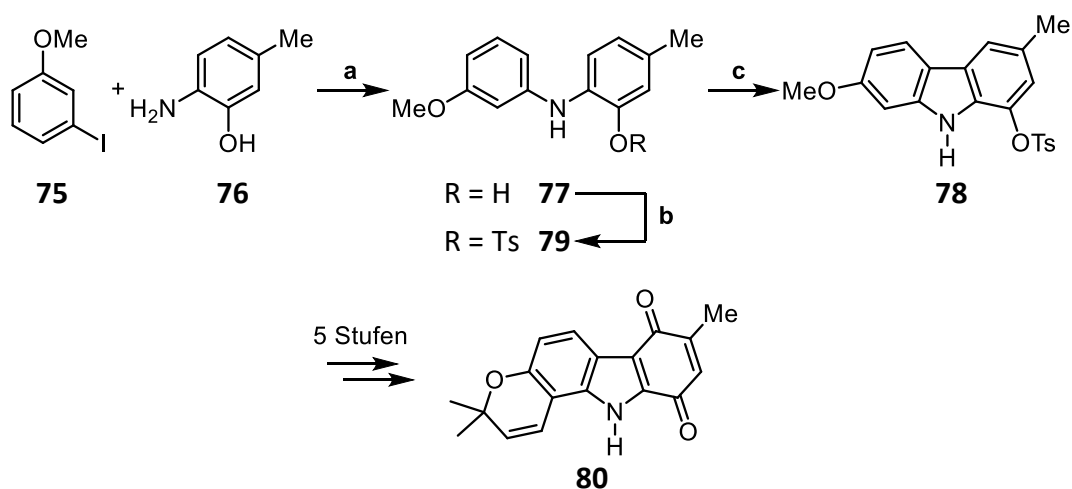


Schema 11: Synthese von Murrayalin B (**74**) nach Hesse.⁷⁰ Reaktionsbedingungen: a: 1.0 Äq. **70**, 1.2 Äq. **71**, 5 mol% Pd(OAc)₂, 10 mol% SPhos, 1.4 Äq. Cs₂CO₃, Toluol, Ar, RF, 18 h, 85 % **72**; b: 22 mol% Pd(OAc)₂, 21 mol% Cu(OAc)₂, 26 mol% K₂CO₃, PivOH, Luft, 100 °C, 18.5 h, 87 % **73**.

Dabei erfolgte die Synthese ausgehend vom Chlorbenzol **70** und dem Anilin **71**, welche über eine Buchwald–Hartwig-Reaktion zu Diarylamin **72** gekuppelt wurden. Die folgende oxidative Cyclisierung lieferte Carbazol **73**, welches anschließend über eine Reduktion der

Nitrilgruppe und eine Entschützung mit TBAF zum Murrayalin B (**74**) umgesetzt wurde. Bemerkenswert ist bei dieser Synthese die Toleranz der stark elektronenziehenden Nitrilgruppe, was die hohe Bandbreite der einsetzbaren funktionellen Gruppen demonstriert.

Ein weiteres Beispiel für den Einsatz dieser Strategie ist die 2017 von Kutz durchgeführte Totalsynthese von Pyrayachinon-B (**80**) (Schema 12).⁷¹ Die Syntheseroute verläuft über die Buchwald–Hartwig-Kupplung des Aryliodids **75** mit dem Anilin **76** zum Diarylamin **77**. Bevor dieses jedoch zum Carbazol **78** umgesetzt werden konnte, musste die freie Hydroxygruppe als Tosylat **79** geschützt werden.



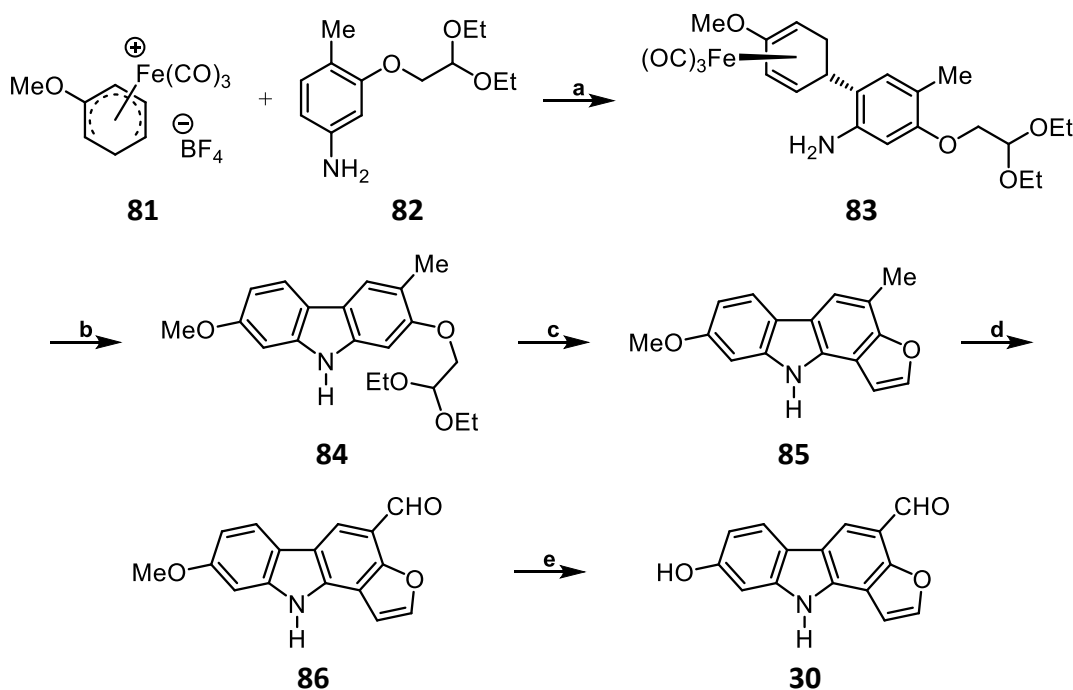
Schema 12: Synthese von Pyrayachinon-B (**80**) nach Kutz.⁷¹ Reaktionsbedingungen: **a**: 1.0 Äq. **75**, 2.1 Äq. **76**, 26 mol% CuI, 2.0 Äq. K₃PO₄, DMF, Ar, 80 °C, 8.5 h, 90 % **77**; **b**: 1.1 Äq. TsCl, 20 mol% Na₂CO₃, 2 mol% Bu₄NCl, 4.1 Äq. NaOH, PhCl/H₂O (3:4), RT, 3 h, 100 % **79**; **c**: 20 mol% Pd(OAc)₂, 19 mol% K₂CO₃, PivOH, 100 °C, 22 h, 85 % **78**.

Über fünf weitere Stufen konnte Pyrayachinon-B (**80**) schließlich ausgehend von Carbazol **78** dargestellt werden. Dieses Beispiel zeigt die Flexibilität der Reaktionsfolge durch spätere Funktionalisierung und Umwandlung verschiedener Gruppen ineinander, so dass auf kurzen Syntheserouten sonst schwer zugängliche Naturstoffe synthetisiert werden können.

6 Synthese von Furo[3,2-*a*]carbazolen

6.1 Bisherige Arbeiten zu Furo[3,2-*a*]carbazolen

Die Furo[3,2-*a*]carbazole sind eine Naturstoffklasse mit bisher nur sehr wenigen bekannten Vertretern.⁷² Bis 1997 konnten mit Furostifolin (**13**), Furoclausin-A (**30**) und Furoclausin-B (**42**) nur drei Furo[3,2-*a*]carbazole aus natürlichen Quellen isoliert werden. Furostifolin (**13**) wurde erstmals 1990 von der Arbeitsgruppe um Furukawa aus *Murraya euchrestifolia* isoliert.⁷³ Seither wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen mehrere Totalsynthesen dieses Alkaloids veröffentlicht.^{74–79} Die Furoclausine-A (**30**) und -B (**42**) wurden 1997 von der Arbeitsgruppe um Wu aus *Clausena excavata* isoliert, wobei es sich bei Furoclausin-B (**42**) vermutlich um einen biogenetischen Vorläufer des Furoclausin-A (**30**) handelt (vgl. Schema 4).³⁶ Während Furoclausin-A (**30**) bereits synthetisch dargestellt wurde,^{80–82} war die Synthese von Furoclausin-B (**42**) bis zu dieser Arbeit noch nicht erfolgt.



Schema 13: Synthese von Furoclausin-A (**30**) nach Krahle.⁸⁰ Reaktionsbedingungen: a: MeCN, Ar, 25 °C, 23 h, 87 % **83**; b: I₂, Pyridin, Luft, 90 °C, 6 h, 71 % **84**; c: Amberlyst 15, PhCl, Ar, 120 °C, 20 h, 82 % **85**; d: DDQ, MeOH/H₂O, 25 °C, 55 min, 43 % **86**; e: 2.0 Äq. BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C auf -20 °C, 3 d, 41 % **30**.

Die Totalsynthese des Furoclausin-A (**30**) nach Krahle (Schema 13)⁸⁰ bediente sich des eisenvermittelten Aufbaus von Carbazolen (vgl. Abschnitt 5.1). Nach Aufbau des Carbazols **84** führte eine Acetalspaltung unter sauren Bedingungen mit anschließender elektrophiler Substitution am Aromaten zu Furocarbazol **85**. Oxidation der Methyl- zur Formylgruppe, gefolgt von einer Methyletherspaltung ergab Furoclausin-A (**30**) in einer Gesamtausbeute von 9 % über fünf Stufen. Diese Synthese nach Krahle ist eng an die Darstellung von

Furostifolin (**13**) nach Fröhner angelehnt, wobei im Falle des letzteren sowohl der Aufbau der Furaneinheit vor dem Aufbau des Carbazols, als auch die umgekehrte Synthesereihenfolge durchgeführt wurde.^{74,83–85}

Furoclausin-B (**42**) hebt sich vor allem durch seine Dihydrofuraneinheit von Furostifolin (**13**) und Furoclausin-A (**30**) ab, welche beide einen gesättigten Furanring aufweisen. Von der Arbeitsgruppe um Wu wurde zudem ein Drehwert für das Furoclausin-B (**42**) ermittelt, was auf die Anwesenheit eines Stereozentrums hinweist. Eine Bestimmung der absoluten Konfiguration ist jedoch noch ausstehend.

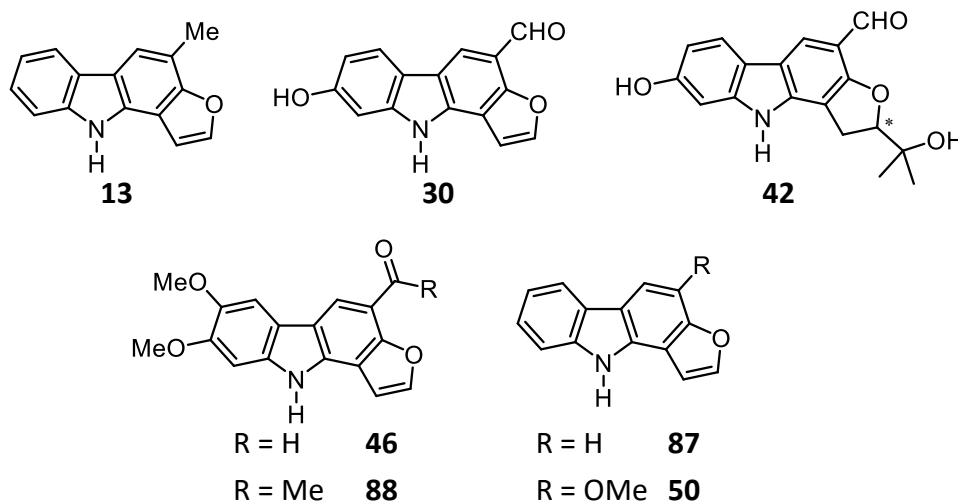


Abbildung 11: Bisher aus natürlichen Quellen isolierte Furo[3,2-a]carbazole.

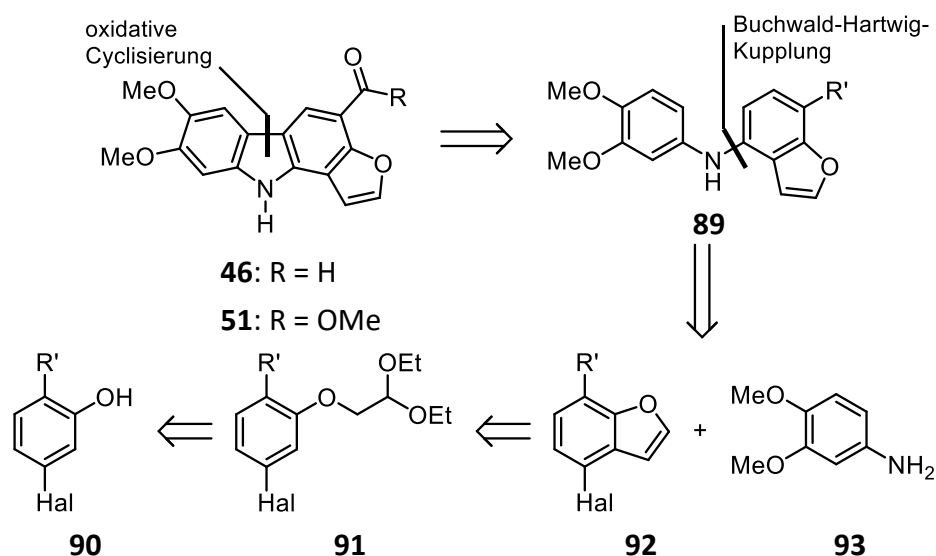
Zu den drei bekannten Furo[3,2-a]carbazolen gesellten sich wesentlich später noch die in Abbildung 11 gezeigten Verbindungen **46**, **88**, **87** und **50**. Die Carbazole **46** und **88** wurden 2016 von der Arbeitsgruppe um Khan aus *Lonicera quinquelocularis* isoliert.⁴⁹ Die Veröffentlichung von Khan weist jedoch Widersprüche auf, da im Text von einer Estergruppe gesprochen wird, in der Abbildung der Moleküle jedoch das Acetylcarbazol **88** gezeigt ist. Es ist daher nicht eindeutig, ob Verbindung **51** (R = OMe, siehe Abbildung 9, Abschnitt 4) oder Carbazol **88** (R = Me) von der Arbeitsgruppe gemeint ist. Die Estergruppe in dieser Position erscheint jedoch biogenetischer und weiterhin ließe sich die Synthese des Aldehyds **46** mit der des Carboxylats **51** kombinieren, weshalb für diese Arbeit beide Verbindungen als Zielmoleküle gesetzt wurden.

Die Furocarbazole **50** und **87** wurden 2010 von der Arbeitsgruppe um Cuca aus der Borke von *Zanthoxylum fagara* isoliert.⁵² Neben der Isolierung der Verbindungen stellte die Arbeitsgruppe zudem antibiotische Eigenschaften gegen verschiedene Bakterienstämme fest. Von der Synthese der Verbindung **87** wurde jedoch Abstand genommen, da die hier verwendete Synthesestrategie für den Aufbau des Carbazolgrundgerüsts (siehe Abschnitt 5.2) voraussichtlich zu diversen Problemen in Bezug auf die Regioselektivität der oxidativen Cyclisierung sowie der Furanringanellierung führen könnte.

6.2 Synthese von 7,8-Dimethoxy-10*H*-furo[3,2-*a*]carbazol-4-carbaldehyd (**46**) und 7,8-Dimethoxy-10*H*-furo[3,2-*a*]carbazol-4-carbonsäuremethylester (**51**)^a

6.2.1 Retrosynthetische Betrachtungen zu den Zielmolekülen **46** und **51**

Für die beiden Zielmoleküle beruht die Retrosynthese auf den bekannten Synthesen der Furocarbazole Furostifolin (**13**) und Furoclausin-A (**30**), welche beide bereits im Arbeitskreis Knölker synthetisiert wurden.^{74,80,82} Bei diesen Syntheserouten wurde in allen Fällen der eisenvermittelte Aufbau des Carbazolgrundgerüsts verwendet.^{55,86,87} Bei der Synthese der Carbazole **46** und **51** sollte hingegen die modernere Palladium(II)-katalysierte Reaktionssequenz bestehend aus Buchwald–Hartwig-Kupplung und oxidativer Cyclisierung zum Einsatz kommen (Schema 14).



Schema 14: Retrosynthetische Betrachtungen von Carbazolcarbaldehyd **46** und Carbazolcarboxylat **51**. **89a** – **92a**: R' = COOMe; **89b** – **92b**: R' = Me, **90** – **92**: Hal = I, Br.

Dieses Vorgehen ist unter anderem auch in der Vielfalt tolerierter Substituenten begründet. Analog der Synthesen nach Fröhner und Krahle sollte die Anellierung des Furans über den säurekatalysierten Umsatz eines Diethoxyethylphenylethers **91** erfolgen. Die zuerst verfolgte Syntheseroute sollte das Zielmolekül **46** durch eine Reduktion der Estergruppe des Methylcarboxylats **51** zugänglich machen. Dieses wiederum könnte

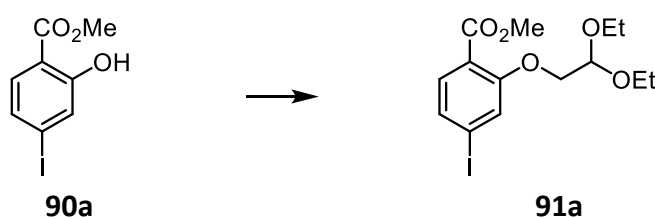
^aDie in diesem Abschnitt behandelten Synthesen wurden von Moritz Marek im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter Anleitung des Autors bearbeitet.⁹⁷

durch eine Palladium-katalysierte oxidative Cyclisierung des entsprechenden Diarylamins **89a** zugänglich sein. Das Diarylamin **89a** würde durch eine Buchwald–Hartwig-Kupplung des Arylhalogenids **92a** mit 4-Aminoveratrol (**93**) die benötigt Methylcarboxylatgruppe bereits mitbringen. Arylhalogenid **92a** sollte durch zwei Stufen aus Methylsalicylat **90** zugänglich sein.

Alternativ könnte die Aldehydgruppe des Zielmoleküls **46** durch die Oxidation einer Methylgruppe aufgebaut werden. Das entsprechende Methylcarbazol wäre durch oxidative Cyclisierung des Diarylamins **89b** zugänglich, welches aus Arylhalogenid **90b** analog der vorher beschriebenen Synthese dargestellt werden könnte. Die Synthese des Carbazols **51** wäre im Falle dieser Syntheseroute durch eine Oxidation des Carbazols **46** denkbar.

6.2.2 Synthese des Benzofurans **92b**

Erste Versuche zur Synthese des Arylethers **91a** durch Umsatz des Salicylats **90a** zeigten, dass es bei der Veretherung in großem Maße zur Verseifung der Methylestergruppe kommt. Das gewünschte Produkt konnte durch Verwendung von Kaliumcarbonat als Base in nur 17 % Ausbeute erhalten werden (Schema 15).



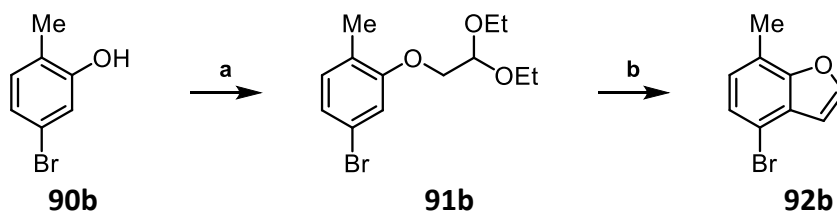
Schema 15: Synthese des Arylethers **91a**.
 Reaktionsbedingungen: 1.1 Äq. $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$,
 1.2 Äq. K_2CO_3 , DMF, Ar, RF, 3.5 h, 17 % **91a**.

Die Verwendung von DBU als Base führte zwar dazu, dass keine Verseifung des Esters mehr stattfand, dennoch konnte die Ausbeute des Produkts nicht verbessert werden. Auch eine vorgelagerte Finkelsteinartige-Reaktion durch Zugabe katalytischer Mengen KI ⁸⁸ führte nicht zu besseren Ergebnissen.

Aufgrund der Probleme bereits bei der ersten Synthesestufe dieser Route, wurde die Strategie geändert und 5-Brom-2-methylphenol (**90b**) als Edukt gewählt um die Zielmoleküle **46** und **51** zugänglich zu machen. Nach dem Aufbau des Carbazolgrundgerüsts würde die Oxidation der Methylgruppe am C4-Kohlenstoffatom des Carbazols mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ)^{89–92} den Carbazolaldehyd **46** bereitstellen. Anschließende Oxidation der Aldehydgruppe mit MnO_2 und KCN könnte direkt zum potenziellen Naturstoff **51** führen.^{93,94}

Eine klassische Williamson-Ethersynthese mit vorgelagerter Finkelsteinartiger-Reaktion führte am Bromphenol **90b** in 83 % Ausbeute zum gewünschten Produkt. Die Reaktion lieferte somit Ergebnisse in einem ähnlichen Bereich wie analoge, literaturbekannte Synthesen.^{74,80}

Anschließende Furanringanellierung durch Verwendung katalytischer Mengen Amberlyst 15⁹⁵ konnte in 94 % Ausbeute eine ähnlich gute Ausbeute erzielen, wie sie auch schon bei der Synthese von Furostifolin (**13**) an einem vergleichbaren Substrat erreicht wurde.⁷⁴

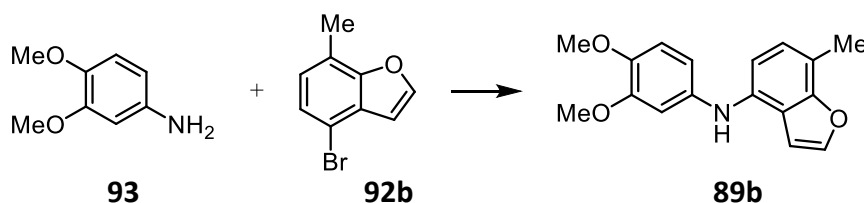


Schema 16: Synthese von Arylether **91b** und Furanringanellierung zu Benzofuran **92b**. Reaktionsbedingungen: **a**: 1.1 Äq. BrCH₂CH(OEt)₂, 1 mol% KI, 1.2 Äq. K₂CO₃, DMF, Ar, RF, 3.5 h, 83 % **91a**; **b**: 10 wt% Amberlyst 15, PhCl, Luft, 120 °C, 22 h, 94 % **92b**.

Mit einem guten Zugang zu Benzofuran **92b** konnte nun die Buchwald–Hartwig-Kupplung mit 4-Aminoveratrol (**93**) in Angriff genommen werden.

6.2.3 Synthese von Diarylamin **89b** und Versuche zu dessen oxidativer Cyclisierung

Für die Synthese des Diarylamins **89b** durch eine Buchwald–Hartwig-Kupplung des Benzofurans **92b** mit 4-Aminoveratrol (**93**) wurden verschiedene Bedingungen getestet (siehe Tabelle 1).

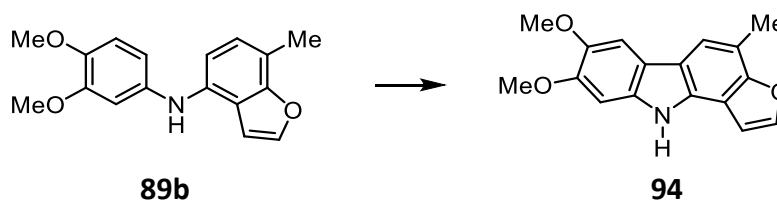


Schema 17: Synthese von Diarylamin **89b** über eine Buchwald–Hartwig-Kupplung. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Versuche zur Synthese von Diarylamin **89b**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	100 mg 92b	1.1 Äq. 93 , 1.3 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 6 mol% XPhos, 16.5 mL Toluol, Ar, RF, 19 h	38 % 89b
2	100 mg 92b	1.1 Äq. 93 , 1.3 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 6 mol% <i>rac</i> -BINAP, 16.5 mL Toluol, Ar, RF, 19 h	67 % 89b
3	100 mg 92b	1.1 Äq. 93 , 1.3 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 6 mol% <i>rac</i> -BINAP, 7 mL Toluol, Ar, RF, 19 h	78 % 89b
4	1.00 g 92b	1.1 Äq. 93 , 1.3 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 6 mol% <i>rac</i> -BINAP, 50 mL Toluol, Ar, RF, 19 h	72 % 89b

Es stellte sich heraus, dass *rac*-BINAP als Ligand im Vergleich zu XPhos die besseren Ergebnisse erzielte (siehe Eintrag 1 und 2, Tabelle 1). Zudem konnte durch eine Verringerung der Lösungsmittelmenge und einer damit einhergehenden Erhöhung der Konzentration die Ausbeute weiter gesteigert werden (Eintrag 3). Die Ausbeute im kleinen Ansatz betrug 78 %, und auch bei der Übertragung auf größere Ansätze kam es zu keinem übermäßigen Einbruch der Ausbeute (Eintrag 4).



Schema 18: Versuche zur oxidativen Cyclisierung von Diarylamin **89b**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 2.

Als nächster Schritt sollte die oxidative Cyclisierung zum Carbazol **94** erfolgen. Dafür wurden vorerst Bedingungen nach O'Sullivan mit katalytischen Mengen Palladiumacetat unter Erwärmung in einem Mikrowellenreaktor verwendet (siehe Tabelle 2)⁹⁶. Bei einer Reaktionszeit von 60 min wurde zum Großteil Zersetzung beobachtet und nur 6 % des Diarylamins **89b** konnten isoliert werden (Tabelle 2, Eintrag 1). Daher wurde versucht, durch eine Verkürzung der Reaktionszeit die Zersetzung zu verhindern, was jedoch nicht zu einer Verbesserung führte (Eintrag 2). Genauso wenig ermöglichte eine Verringerung der Temperatur auf 110 °C die Isolierung des gewünschten Produktes (Eintrag 3). Reaktionsbedingungen nach Fagnou⁶⁴ führten ebenso wenig zur Bildung des Cyclisierungsproduktes (Eintrag 4). Durch die Verwendung geringerer Katalysatormengen und eine Verringerung der Konzentration der Reaktionsmischung konnte das Produkt **94** in 22 % Ausbeute erhalten werden, was jedoch nicht den Ansprüchen einer effizienten Synthese gerecht wird.

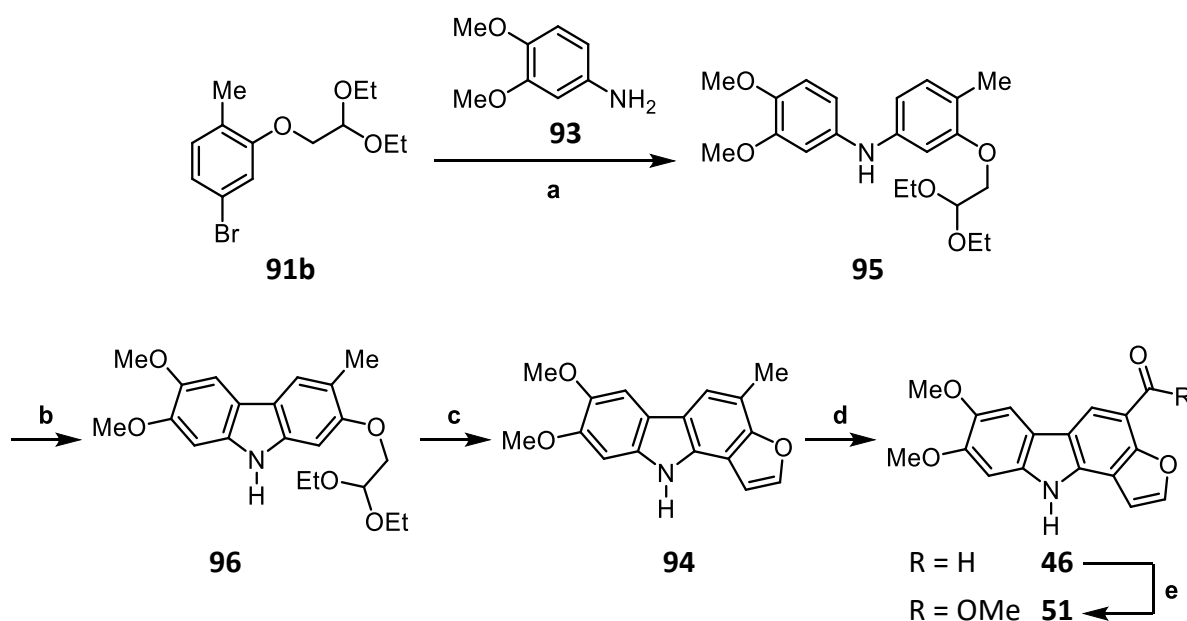
Tabelle 2: Versuche zur Synthese von Carbazol **94** durch oxidative Cyclisierung.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	50.1 mg	0.2 Äq. Pd(OAc) ₂ , 2.4 Äq. Cu(OAc) ₂ , 1 mL AcOH, Luft, 130 °C, 60 min, MW	0% 94 6% 89b
2	50.3 mg	0.2 Äq. Pd(OAc) ₂ , 2.4 Äq. Cu(OAc) ₂ , 1 mL AcOH, Luft, 130 °C, 15 min, MW	0% 94 9% 89b
3	50.1 mg	0.2 Äq. Pd(OAc) ₂ , 2.4 Äq. Cu(OAc) ₂ , 1 mL AcOH, Luft, 110 °C, 15 min, MW	0% 94 0% 89b
4	50.8 mg	0.3 Äq. Pd(OAc) ₂ , 0.4 Äq. K ₂ CO ₃ , 0.5 g PivOH, Luft, 130 °C, 60 min, MW	0% 94 17% 89b
5	50.5 mg	0.2 Äq. Pd(OAc) ₂ , 2.6 Äq. Cu(OAc) ₂ , 2 mL AcOH, Luft, 110 °C, 15 min, MW	22% 94 22% 89b
6	50.5 mg	0.1 Äq. Pd(OAc) ₂ , 2.8 Äq. Cu(OAc) ₂ , 2 mL AcOH, Luft, 110 °C, 15 min, MW	22% 94 56% 89b

Nachdem verschiedene Bedingungen unter Variation diverser Parameter nur zu geringen Ausbeuten an Carbazol **94** führten (für die vollständige Auflistung aller Versuche zu dieser Optimierung siehe Lit.⁹⁷), wurde erneut eine Änderung der Synthesestrategie vollzogen.

6.2.4 Synthese von Diarylamin 95

Grund für die geringen Ausbeuten und den hohen Grad an Zersetzung bei der vorangegangenen Synthesestrategie ist allem Anschein nach der im Molekül enthaltene Furanring. Deshalb wurde ein Syntheseplan entworfen, bei dem der Schluss zur Furaneinheit erst nach dem Aufbau des Carbazolgrundgerüsts erfolgen sollte (siehe Schema 19).



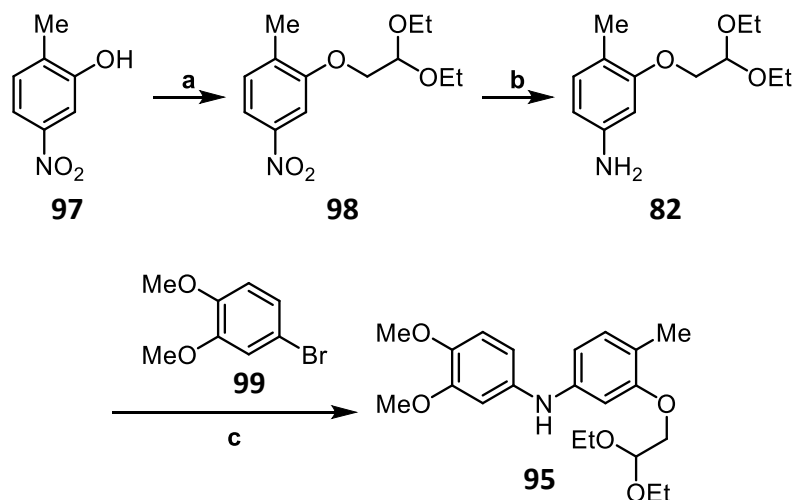
Schema 19: Überarbeiteter Syntheseplan für die Carbazole **46** und **51**. Syntheseschritte: **a**: Buchwald-Hartwig-Aminierung; **b**: Palladium-katalysierte oxidative Cyclisierung; **c**: Furanringanellierung; **d**: benzyliche Oxidation; **e**: Oxidation nach Corey.

Das benötigte Arylbromid **91b** war bereits aus den Versuchen der vorherigen Synthesestrategie bekannt und daher verfügbar. Die Buchwald-Hartwig-Kupplung mit Aminoveratrol **93** gestaltete sich jedoch problematisch, wie aus Tabelle 3 ersichtlich wird.

Tabelle 3: Versuche zur Buchwald-Hartwig-Kupplung von Arylbromid **91b** mit Aminoveratrol **93**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	101 mg 91b	1.1 Äq. 93 , 1.4 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 6 mol% <i>rac</i> -BINAP, 7.0 mL Toluol, Ar, RF, 16 h	5 % 95
2	103 mg 91b	1.1 Äq. 93 , 1.5 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 12 mol% XPhos, 7.0 mL Toluol, Ar, RF, 5 h	44 % 95
3	104 mg 91b	1.1 Äq. 93 , 1.5 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 12 mol% XPhos, 7.0 mL Toluol, Ar, RF, 2 h	65 % 95
4	1.00 g 91b	1.1 Äq. 93 , 1.5 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 12 mol% XPhos, 7.0 mL Toluol, Ar, RF, 2 h	34 % 95

Während im kleinen Ansatz durch Verwendung von XPhos als Ligand sowie eine Anpassung der Reaktionszeit noch eine mäßige Ausbeute von 65 % erreicht werden konnte (siehe Eintrag 2 und 3), sank die Ausbeute im größeren Ansatz beträchtlich auf nur noch 34 % (Eintrag 4). Es ist folglich sinnvoll, das Diarylamin **95** über einen effizienteren Weg zugänglich zu machen, indem die Funktionalitäten der beiden reagierenden Komponenten vertauscht werden. Da das Arylamin **82** bereits aus Arbeiten von Krahle zur Synthese von Furoclausin-A (**30**) bekannt war,^{80,82} wurde dieses für das weitere Vorgehen, bei der Synthese von **95** ausgewählt (siehe Schema 20).



Schema 20: Synthese von Amin **82**, ausgehend von 2-Methyl-5-nitrophenol (**97**) und dessen Einsatz in der Buchwald–Hartwig-Kupplung. Reaktionsbedingungen: **a**: 1.2 Äq. K_2CO_3 , 1.1 Äq. $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$, DMF, Ar, 153 °C, 3.5 h, 89 % **98**; **b**: 10 wt% Pd/C, MeOH, 1 atm H_2 , RT, 72 h, 100 % **82**; **c**: siehe Tabelle 4.

Das Arylamin **82** kann über zwei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen 2-Methyl-5-nitrophenol (**97**) dargestellt werden. Die Synthese konnte nach den Vorschriften von Krahle mit einer Ausbeute von 89 % über zwei Stufen erfolgreich reproduziert werden.

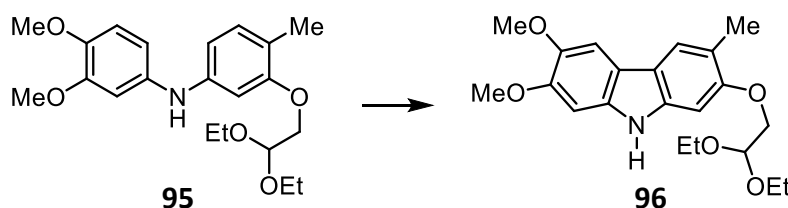
Tabelle 4: Versuche zur Buchwald–Hartwig-Kupplung von Bromveratrol **99** mit Arylamin **82**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	107 mg 99	1.3 Äq. 82 , 1.4 Äq. Cs_2CO_3 , 6 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 6 mol% <i>rac</i> -BINAP, Toluol, Ar, RF, 22 h	97 % 95
2	103 mg 99	1.3 Äq. 82 , 1.5 Äq. Cs_2CO_3 , 6 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 12 mol% XPhos, Toluol, Ar, RF, 23 h	88 % 95
3	1.00 g 99	1.1 Äq. 82 , 1.3 Äq. Cs_2CO_3 , 6 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 6 mol% <i>rac</i> -BINAP, Toluol, Ar, RF, 20 h	91 % 95
4	1.01 g 99	1.21 Äq. 82 , 1.5 Äq. Cs_2CO_3 , 6 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 12 mol% XPhos, Toluol, Ar, RF, 21 h	100 % 95

Die darauffolgende Buchwald–Hartwig-Kupplung zeigte im kleinen Ansatz mit *rac*-BINAP als Ligand bessere Ausbeuten, während im großen Ansatz XPhos der Ligand der Wahl war (siehe Tabelle 4).

6.2.5 Versuche zur oxidativen Cyclisierung von Diarylamin **95**

Für die oxidative Cyclisierung von Diarylamin **95** wurden als erstes die Bedingungen nach Fagnou⁶⁴ (Eintrag 1, Tabelle 5) und O’Sullivan⁹⁶ (Eintrag 2) getestet. Bei beiden Versuchen wurde die Reaktion im Mikrowellenreaktor durchgeführt. Die Bedingungen nach Fagnou führten nur zu einer geringen Ausbeute an gewünschtem Produkt, während die Methode nach O’Sullivan zu vollständiger Zersetzung führte.



Schema 21: Oxidative Cyclisierung von Diarylamin **95** zu Carbazol **96**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 5.

Die Verwendung stöchiometrischer Mengen an Palladium(II)-acetat führten zwar zu einer gesteigerten Ausbeute, jedoch ist diese Methode aus ökonomischer Sicht als problematisch zu betrachten (Eintrag 3).

Tabelle 5: Ausgewählte Versuche zur oxidativen Cyclisierung von Diarylamin **95**.

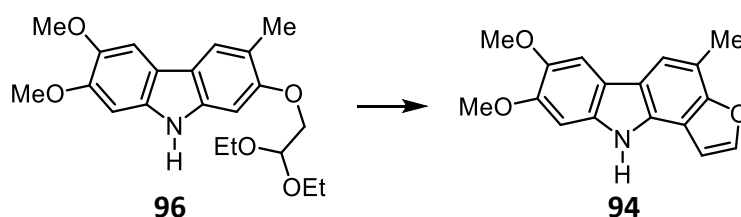
Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	42.9 mg	0.73 Äq. K ₂ CO ₃ , 36 mol% Pd(OAc) ₂ , PivOH, Luft, 130 °C, 1 h, MW	20% 96 40% 95
2	51.6 mg	12 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.9 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 130 °C, 1 h, MW	Zersetzung
3	53.8 mg	1.0 Äq. Pd(OAc) ₂ , PivOH, Luft, 130 °C, 1 h, MW	43% 96
4	71.7 mg	15 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.0 Äq. Cu(OAc) ₂ , PivOH, Luft, 130 °C, 4 h, MW	71% 96
5	72.5 mg	15 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.0 Äq. Cu(OAc) ₂ , PivOH, Luft, 130 °C, 4 h, MW	57% 96
6	33.0 mg	15 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 1 h	81% 96
7	1.01 g	15 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 1 h	62% 96
8	1.06 g	15 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.0 Äq. Cu(OAc) ₂ , PivOH, Luft, 130 °C, 4 h, MW	67% 96

Die Kombination der Bedingungen nach Fagnou und O'Sullivan führte schließlich zu einer Ausbeute von 71 % (Eintrag 4), jedoch ließ sich dieses Ergebnis nicht reproduzieren (Eintrag 5). Verwendung von Palladium(II)-hexafluoracetylacetonat als Katalysator führte schließlich zu einer reproduzierbaren Ausbeute von 81 % (Eintrag 6).

Es zeigten sich jedoch Schwierigkeiten bei der Übertragung der Reaktionsbedingungen auf größere Ansätze, was sich in einer um fast 20 % geringeren Ausbeute niederschlug (Eintrag 7). Aus diesem Grund wurden die Bedingungen aus Eintrag 4 ebenfalls für den Umsatz größerer Mengen des Diarylamins **95** getestet, und es zeigte sich, dass diese Methode im großen Ansatz konkurrenzfähig ist (Eintrag 8). Aufgrund der höheren Atomökonomie durch Wegfall des Reoxidanz sowie des Verzichts auf die Verwendung eines Mikrowellenreaktors und den damit einhergehenden Einschränkungen in der Ansatzgröße, sind die Bedingungen aus Eintrag 7 zu empfehlen.

6.2.6 Versuche zur Furanringanellierung zu Furocarbazol **94**

Nach dem Aufbau des Carbazolgrundgerüsts sollte nun die Cyclisierung zum Furocarbazol **94** erfolgen.



Schema 22: Furanringanellierung am Carbazol **96**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 6.

Die Bedingungen, welche bei der Synthese von Benzofuran **92b** eingesetzt wurden, konnten in ersten Versuchen nicht zum Erfolg führen (Eintrag 1, Tabelle 6).

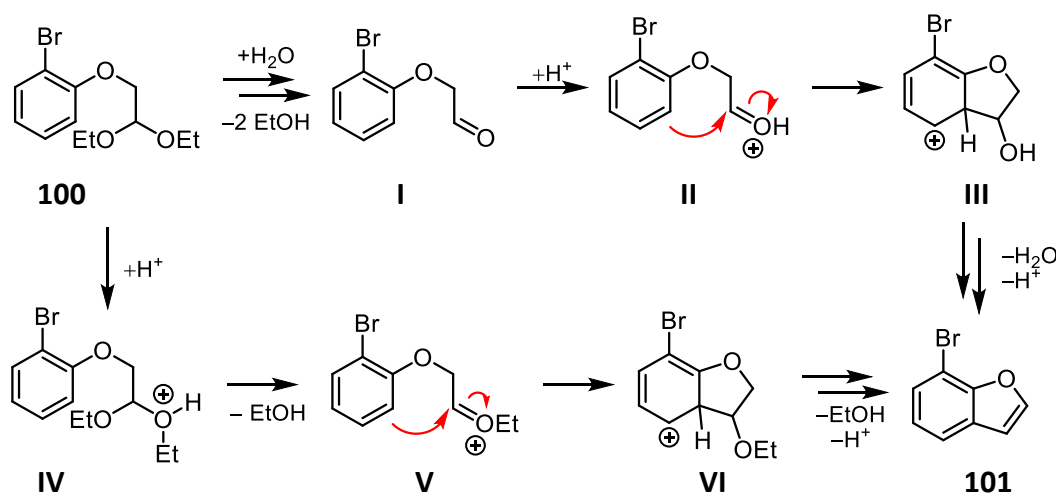
Die Vermutung liegt nahe, dass in dem Fall der Cyclisierung am Carbazolgerüst extremere Reaktionsbedingungen nötig sind, da die Elektronen im größeren aromatischen System stärker delokalisiert sind. Durch Erhöhung der Temperatur und Katalysatormenge konnte das Furocarbazol **94** in einer Ausbeute von 67 % erhalten werden (Eintrag 2).

Parallel zu den Ansätzen mit Amberlyst 15 wurde eine alternative Methode nach Li erprobt, bei welcher Phosphorsäure als Brønsted-Säure zum Einsatz kommt (Eintrag 3).⁹⁸ Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur und sukzessive Verkürzung der Reaktionszeit auf eine Stunde konnte mit dieser Methode ein ähnlich gutes Ergebnis erzielt werden (Einträge 4 – 6).

Tabelle 6: Versuche zur Synthese von Furocarbazol **94**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	100 mg	10 wt% Amberlyst 15, PhCl, Luft, 120 °C, 23 h	83 % 96
2	100 mg	30 wt% Amberlyst 15, PhCl, Luft, 130 °C, 23 h	67 % 94
3	100 mg	4.3 Äq. H ₃ PO ₄ (in Form von 85%iger Säure), PhCl, Luft, 110 °C, 24 h	24 % 94
4	100 mg	4.3 Äq. H ₃ PO ₄ (in Form von 85%iger Säure), PhCl, Luft, 130 °C, 12 h	37 % 94
5	100 mg	4.3 Äq. H ₃ PO ₄ (in Form von 85%iger Säure), PhCl, Luft, 130 °C, 4 h	47 % 94
6	100 mg	4.3 Äq. H ₃ PO ₄ (in Form von 85%iger Säure), PhCl, Luft, 130 °C, 1 h	69 % 94

Diese Methode stellt aufgrund der geringeren Reaktionszeit und der sehr einfachen Reaktionsführung eine sinnvolle Alternative zu der herkömmlichen Methode mit Amberlyst 15 dar. Eine Begründung für die geringere Reaktionszeit könnten die mechanistischen Betrachtungen durch die Arbeitsgruppe um Li liefern. Sie konnten feststellen, dass bei der Verwendung von Phosphorsäure als Reagenz die Reaktion über den freien Aldehyd **I** verläuft und nicht wie bei der wasserfreien Methode mit Amberlyst 15 über ein Oxoniumion **V** (siehe Schema 23). Studien von der Arbeitsgruppe um Li belegten durch Isolierung der Zwischenstufe **I** den oberen mechanistischen Verlauf der Reaktion bei Verwendung von Phosphorsäure.⁹⁸



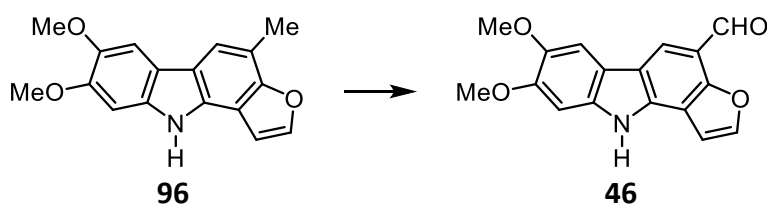
Schema 23: Mechanismusbetrachtung zur Furanringanellierung an Modellverbindung **100** auf Grundlage der Studien von Li *et al.*

Für den Einsatz von Amberlyst 15 kommt in Ermangelung von Wasser nur der untere Reaktionsverlauf über ein Oxoniumion der Struktur **V** in Betracht. Da diese Zwischenstufe vermutlich nur sehr kurzlebig ist, kann es bei reaktionsträgen aromatischen Verbindungen womöglich nur sehr langsam zum nucleophilen Angriff durch den Aromaten kommen,

wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit über diesen Weg möglicherweise herabgesetzt ist. Auch wenn die Zwischenverbindung **II** vermutlich ähnlich kurzlebig wie Intermediat **V** ist, liegt diese durch die im Überschuss eingesetzte Brønsted-Säure im Gleichgewicht möglicherweise zu einem höheren Anteil vor, was für die höheren Reaktionsgeschwindigkeit verantwortlich sein könnte.

6.2.7 Versuche zur Oxidation der Methylgruppe von Furocarbazol **94**

Die Synthese des Furocarbazols **46** sollte durch eine Oxidation der benzylichen Methylgruppe mithilfe von DDQ realisiert werden (siehe Schema 24).^{89,99,100} Die Zugabe von DDQ über zwei Stunden führte zum gewünschten Produkt **46** in 69 % Ausbeute.



Schema 24: Synthese von Furocarbazol **46**. Reaktionsbedingungen: 2.2 Äq. DDQ in THF gelöst über 60 min, MeOH/THF/H₂O (16:3:1), Luft, -15 °C, 10 min, 69 % **46**.

Zusammenfassend konnte das Zielcarbazol **46** über sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 32 % dargestellt werden.

Der Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums mit den von Khan publizierten Daten zeigt jedoch deutliche Abweichungen, was für eine fehlerhafte Zuordnung der Struktur zur isolierten Verbindung spricht (siehe Tabelle 7).⁴⁹ Ein Vergleich der ¹³C-Spektren war aufgrund der schlechten Löslichkeit der Verbindung **46** im von Khan verwendeten Lösungsmittel CDCl₃ und der damit verbundenen zu geringen Intensität der Signale nicht möglich. HSQC und HMBC erlaubten schließlich die Identifikation der Signale und somit auch die Zuordnung des ¹H-Spektrums.

Neben den Abweichungen der analytischen Daten spricht auch diese schlechte Löslichkeit dafür, dass es sich bei den beiden untersuchten Substanzen nicht um die gleiche Verbindung handelt.

Um eine korrekte Strukturzuweisung zu ermöglichen müssten in folgenden Arbeiten alternative Verbindungen, die zu den von der Arbeitsgruppe um Khan publizierten analytischen Daten passen, synthetisiert werden. Da auch durch die Simulation von ¹H-NMR-Spektren über das Inkrementsystem die große Anzahl der infrage kommenden Substitutionsmuster von möglichen Derivaten nicht eingeschränkt werden konnte, wurde auf die willkürliche Synthese weiterer Verbindungen verzichtet.

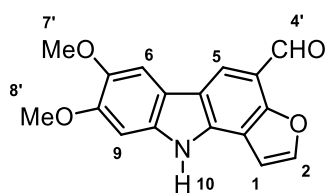


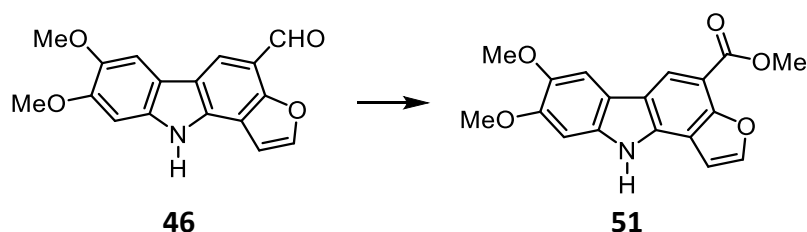
Abbildung 12: Zuordnung der H-Atome von Verbindung **46** zu den entsprechenden Signalen im $^1\text{H-NMR}$.

Tabelle 7: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der isolierten Verbindung von Khan *et al.*⁴⁹ und der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindung **46**.

H-Atom	Khan <i>et al.</i> ⁴⁹ (400 MHz, CDCl_3)			gemessen (600 MHz, CDCl_3)		
	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]
1	7.36	s	-	7.03	d	1.8
2	7.83	s	-	7.85	s	-
4'	10.09	s	-	10.45	s	-
5	8.54	s	-	8.41	s	-
6	7.59	s	-	7.58	s	-
7'	3.78	s	-	4.04	s	-
8'	3.82	s	-	4.00	s	-
9	7.02	s	-	7.06	s	-
10	-	-	-	8.49	s	-

6.2.8 Versuche zur Oxidation des Furocarbazols **46**

Aufgrund der Analysenergebnisse des synthetisierten Furocarbazols **46** wurde vermutet, dass das Zielmolekül **51** ebenfalls kein potenzieller Naturstoff ist. Nichtsdestotrotz wurden zwei Versuche zur Oxidation der Formylgruppe am Furocarbazol **46** zum Methylester durchgeführt um diese Vermutung durch den Vergleich analytischer Daten zu überprüfen.



Schema 25: Versuch der Synthese von Verbindung **51**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 8.

Für diese Transformation wurde die Oxidation nach Corey, Gilman und Ganem angewendet, mit welcher die direkte Umsetzung von Aldehyden zu Estern erfolgen kann.⁹⁴ Der Vorteil dieser Methode ist, dass nicht erst die Oxidation zur Carbonsäure und anschließend eine Veresterung erfolgen muss.

Tabelle 8: Oxidation von Furocarbazol **46** nach Corey, Gilman und Ganem.

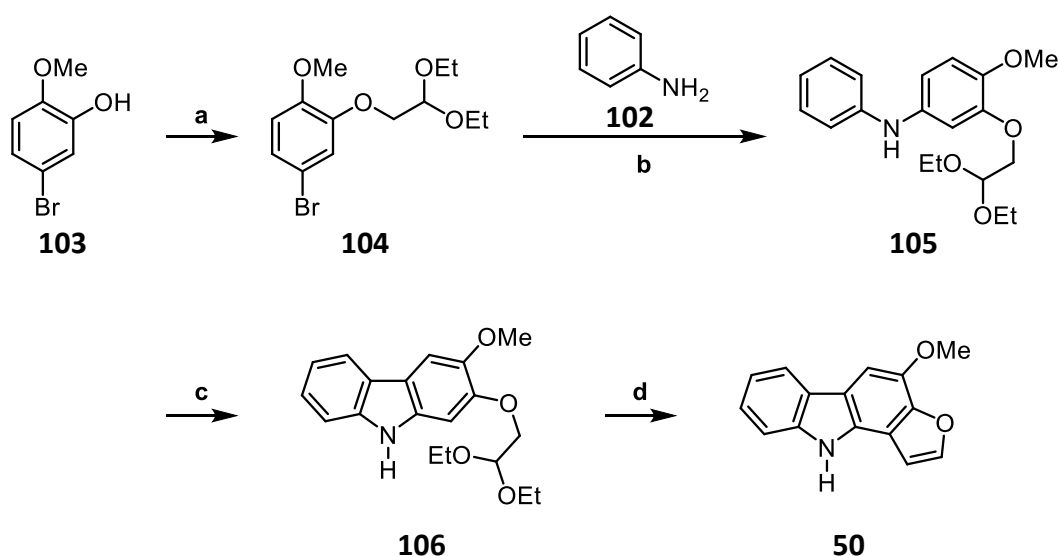
Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	25.2 mg	4.5 Äq. KCN, 30 Äq. MnO ₂ (aktiviert), MeOH, Ar, 22 °C, 24 h	92 % 46
2	25.5 mg	4.5 Äq. KCN, 30 Äq. MnO ₂ (aktiviert), MeOH, Ar, 60 °C, 24 h	89 % 46

Der erste Versuch nach einer Vorschrift von Krahle führte jedoch zu keinem Umsatz (Eintrag 1, Tabelle 8).¹⁰¹ Dabei konnte beobachtet werden, dass Edukt **46** sich nur sehr schlecht im Reaktionsgemisch löste. Aufgrund der heterogenen Natur der Methode ist die Löslichkeit des Edukts **46** von entscheidender Bedeutung. Jedoch führte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C nicht zu einer Verbesserung der Löslichkeit, und es konnte erneut ausschließlich die nicht umgesetzte Verbindung **46** isoliert werden (Eintrag 2). In zukünftigen Versuchen könnte getestet werden, ob durch Zugabe von Dichlormethan zum Reaktionsgemisch die Löslichkeit erhöht wird. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Verbindung **46** in diesem Lösungsmittelgemisch löslich ist.

Aufgrund der vermuteten fehlerhaften Zuordnung der Struktur durch Khan wurden keine weiteren Versuche zur Synthese von Verbindung **51** unternommen.

6.3 Synthese von 4-Methoxyfuro[3,2-*a*]carbazol (**50**)

Der Syntheseplan für die Darstellung von Furocarbazol **50** beruht auf der vorher verwendeten Syntheseroute für die Darstellung der Furocarbazole **46** und **51** (siehe Abschnitt 6.2). Für die spätere Furanringanellierung wurde mithilfe einer Williamson-Ethersynthese ein 2,2-Diethoxyethylrest eingeführt. Anschließende Buchwald–Hartwig-Aminierung mit Anilin (**102**) lieferte das Diarylamin **105**, welches daraufhin einer oxidativen Cyclisierung zu Carbazol **106** unterzogen wurde. Durch abschließende Furanringanellierung unter Verwendung der protonenkatalysierten intramolekularen Friedel–Crafts-Reaktion konnte 4-Methoxyfuro[3,2-*a*]carbazol (**50**) dargestellt werden (siehe Schema 26).



Schema 26: Synthese von 4-Methoxyfuro[3,2-*a*]carbazol (**50**).
 Reaktionsbedingungen: **a**: 1.1 Äq. $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$, 1.2 Äq. K_2CO_3 , DMF, Ar, RF, 3.5 h, 99 % **104**; **b**: 1.3 Äq. **102**, 1.4 Äq. Cs_2CO_3 , 6 mol% *rac*-BINAP, 6 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Toluol, Ar, 24 h, 93 % **105**; **c**: siehe Tabelle 9; **d**: 10 wt% Amberlyst 15, PhCl , Luft, 120 °C, 23 h, 54 % **50**.

Die Williamson-Ethersynthese (**a**, Schema 26) sowie die Buchwald–Hartwig-Reaktion (**b**) konnten mit exzellenten Ausbeuten durchgeführt werden. Die anschließende oxidative Cyclisierung bedurfte Optimierung. So lieferten die Bedingungen nach O’Sullivan⁹⁶ nur 8 % des gewünschten Carbazols und viel Zersetzung (Eintrag 1, Tabelle 9). Die Verwendung von Palladium(II)-hexafluoracetylacetonat ergab 61 % des Carbazols **106** (Eintrag 2). Einsatz der kombinierten Methode nach O’Sullivan und Fagnou konnte unter Nutzung eines Mikrowellenreaktors nur eine geringere Ausbeute liefern (Eintrag 3). Reaktionsbedingungen nach Fagnou⁶⁴ ergaben letztlich die beste Ausbeute bei Verringerung der Temperatur und Verlängerung der Reaktionszeit (Eintrag 4). Bei einer Vergrößerung der Ansatzmenge wurde jedoch ein Einbruch der Ausbeute verzeichnet (Eintrag 5 und 6).

Tabelle 9: Versuche zur oxidativen Cyclisierung von Diarylamin **105** zu Carbazol **106**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	29.8 mg	20 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 130 °C, 60 min, MW	8 % 106 15 % 105
2	30.6 mg	15 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 100 °C, 60 min	62 % 106
3	30.1 mg	20 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Cu(OAc) ₂ , PivOH, Luft, 130 °C, 60 min, MW	48 % 106
4	30.1 mg	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10 mol% K ₂ CO ₃ , PivOH, Luft, 110 °C, 5 h	72 % 106
5	100 mg	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10 mol% K ₂ CO ₃ , PivOH, Luft, 110 °C, 4 h	69 % 106 12 % 105
6	300 mg	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10 mol% K ₂ CO ₃ , PivOH, Luft, 110 °C, 9 h	35 % 106 51 % 105

Die Furanringanellierung konnte schlussendlich unter Verwendung von Amberlyst 15 als Protonenquelle die Synthese von 4-Methoxyfuro[3,2-*a*]carbazol (**50**) in mäßiger Ausbeute abschließen (siehe Schema 26).

4-Methoxyfuro[3,2-*a*]carbazol (**50**) konnte somit über vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 36 % erfolgreich dargestellt werden. Vergleiche der NMR-Spektren mit den von der Arbeitsgruppe um Cuca bereitgestellten Daten zeigen jedoch erhebliche Abweichungen (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11).⁵² Diese liegen im ¹H-NMR-Spektrum bei fast allen Signalen mit über 0.3 ppm im signifikanten Bereich.

Von der Darstellung weiterer Derivate zur korrekten Zuordnung der Struktur wurde aufgrund des erheblichen Syntheseaufwands abgesehen, da auch durch Simulation der ¹H-Spektren diverser denkbarer Regioisomere keines mit gut übereinstimmenden Signalen gefunden werden konnte. Festgehalten werden kann daher nur, dass die Substanz, welche von der Arbeitsgruppe um Cuca isoliert wurde mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht die vorgeschlagene Struktur von Verbindung **50** besitzt.

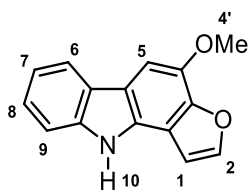


Abbildung 13: Zuordnung der H-Atome von Verbindung **50** zu den entsprechenden Signalen im ^1H -NMR.

Tabelle 10: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der isolierten Verbindung von Cuca *et al.*⁵² und der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindung **50**.

	Cuca <i>et al.</i> ⁵² (400 MHz, CDCl_3 , CD_3OD) ^a			gemessen (600 MHz, CD_3OD)		
H-Atom	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]
1	7.79	d	5.1	7.13	d	2.1
2	8.72	d	5.1	7.82	d	2.3
4'	4.04	s	-	4.07	s	-
5	7.19	s	-	7.53	s	-
6	8.04	d	7.8	8.01	dt	7.8 0.9
7	7.50	dt	7.7 0.9	7.14	ddd	8.0 7.2 0.8
8	7.67	dt	7.7 0.9	7.30	ddd	8.1 7.1 1.1
9	8.65	d	8.2	7.47	dt	8.2 0.7
10	-	-	-	-	-	-

^a Durch die nicht eindeutigen Angaben in der Veröffentlichung von Cuca *et al.* ist nicht klar, in welchem Lösungsmittel die Spektren aufgenommen wurden. Zitat aus den allgemeinen Angaben der Veröffentlichung: „ ^1H and ^{13}C NMR spectra, DEPT, HMQC, HMBC, and COSY experiments were performed on a Bruker Avance 400 (CDCl_3 , CD_3OD) using TMS as internal standard.“⁵² Abgesehen von diesen vagen Angaben finden sich in der Publikation keine weiteren Informationen zur Wahl des Lösungsmittels. Aus diesem Grund wurden NMR-Spektren in CDCl_3 , CD_3OD und einem 1:1 Gemisch der genannten Lösungsmittel aufgenommen. Keines der Spektren zeigte eine gute Übereinstimmung mit den von Cuca angegebenen Daten (für die anderen Spektren siehe Exp.-Teil, S. 106).

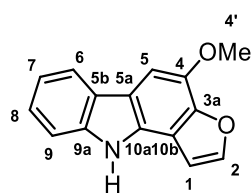


Abbildung 14: Zuordnung der C-Atome von Verbindung **50** zu den entsprechenden Signalen im ^{13}C -NMR.

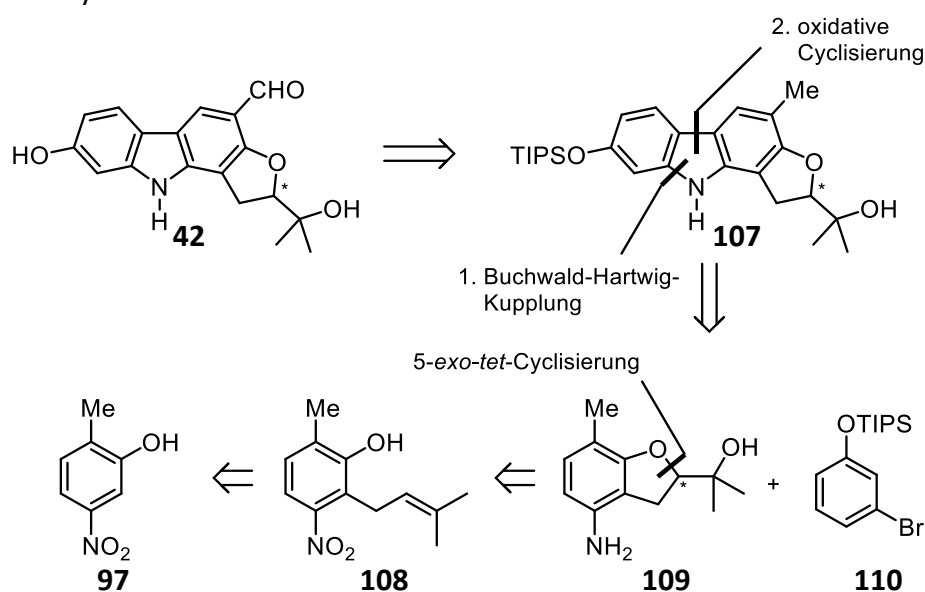
Tabelle 11: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der isolierten Verbindung von Cuca *et al.*⁵² und der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindung **50**. Die Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme von 2D-NMR-Spektroskopie.

	Cuca <i>et al.</i> ⁵² (100 MHz, CDCl_3 , CD_3OD) ^a		gemessen (151 MHz, CD_3OD)	
C-Atom	δ [ppm]	DEPT	δ [ppm]	DEPT
1	113.8	CH	105.4	CH
2	145.7	CH	145.4	CH
3a	155.3	C	146.3	C
4	154.5	C	142.0	C
4'	57.0	CH_3	57.2	CH_3
5	109.7	CH	99.4	CH
5a	127.5	C	118.1	C
5b	125.0	C	125.2	C
6	122.5	CH	120.2	CH
7	125.8	CH	119.6	CH
8	130.5	CH	124.9	CH
9	117.5	CH	111.9	CH
9a	139.0	C	141.0	C
10a	136.7	C	128.9	C
10b	129.4	C	115.0	C

6.4 Synthese von Furoclausin-B (42)^a

6.4.1 Retrosynthetische Betrachtungen zu Furoclausin-B (42)

Die Retrosynthese von Furoclausin-B (42) beruht ebenfalls auf dem palladiumkatalysierten Aufbau von Carbazolen, welcher bereits in den vorangegangenen Kapiteln verwendet wurde. Dabei war es vorgesehen, die Darstellung der Formylgruppe in 4-Position erst zu einem späten Zeitpunkt der Synthese durch Oxidation einer Methylgruppe vorzunehmen, da man so aufgrund der niedrigen Reaktivität jener Methylgruppe eventuell auftretende Nebenreaktionen vermeiden könnte. Ebenso sollte eine Silylschutzgruppe unerwünschte Reaktionen an der phenolischen Hydroxygruppe während der Synthese verhindern.



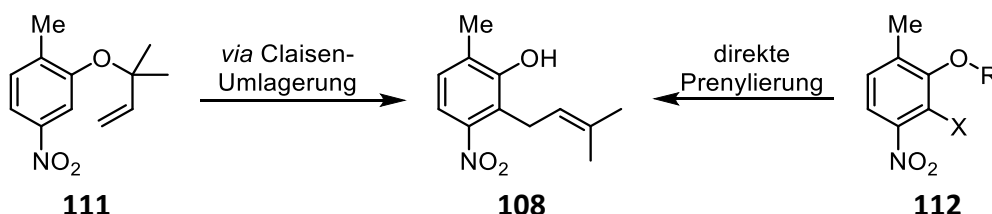
Schema 27: Retrosynthese von Furoclausin-B (42).

Der Aufbau des Carbazolgrundgerüsts sollte über eine Palladium(II)-katalysierte oxidative Cyclisierung erfolgen. Das dafür benötigte Diarylamin ist über Buchwald-Hartwig-Kupplung des Anilins **109** mit dem Brombenzol **110** zugänglich. Die Synthese des Anilins **109** kann durch 5-*exo-tet*-Cyclisierung eines Epoxids, welches zuvor durch Epoxidierung des *ortho*-Prenylphenols **108** erzeugt wurde, erfolgen.^{102–105} Durch *ortho*-Prenylierung des kommerziell erhältlichen Nitrophenols **97** ist ein Zugang zu Verbindung **108** gegeben.

^a Teile dieses Kapitels sind bereits veröffentlicht.¹⁶⁸

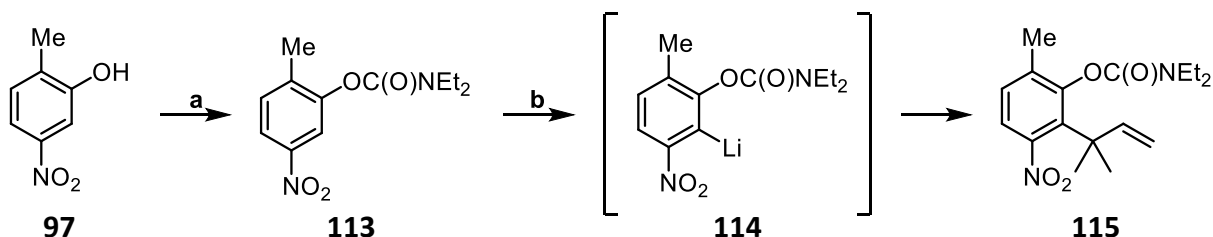
6.4.2 Studien zur *ortho*-Prenylierung von Nitroaromaten^a

Zur *ortho*-Prenylierung von Phenolen sind in der Literatur vielfältige Methoden bekannt. Allgemein lassen sich diese in zwei grundlegende Gruppen unterteilen: die direkte Prenylierung über C–H-Aktivierung am Aromaten und die Umlagerung von *tert*-Prenylphenylethern zum prenylierten Produkt. Beide Varianten könnten für die Synthese des Prenylphenol **108** eingesetzt werden (siehe Schema 28).



Schema 28: *ortho*-Prenylierung von Nitroaromaten.

Die direkte Prenylierung kann nach Tanaka und Pettus über eine Natrium-vermittelte elektrophile Substitution am Aromaten unter Verwendung von Prenylbromid und mit ZnCl_2 als Additiv durchgeführt werden.^{106,107} Im Versuch konnte jedoch nur das *O*-prenylierte Nitrophenol in Spuren beobachtet werden. Auch eine *ortho*-Lithiierung mit vorheriger Umsetzung des Nitrophenols **97** zum Diethylcarbamats **113** und anschließendem Umsatz mit Prenylbromid nach Pettus und Hoarau führte nicht zum gewünschten Produkt, sondern zu Nebenprodukt **115** (Schema 29).¹⁰⁷



Schema 29: Prenylierung über dirigierte *ortho*-Lithiierung eines Arylcarbamats **113**.

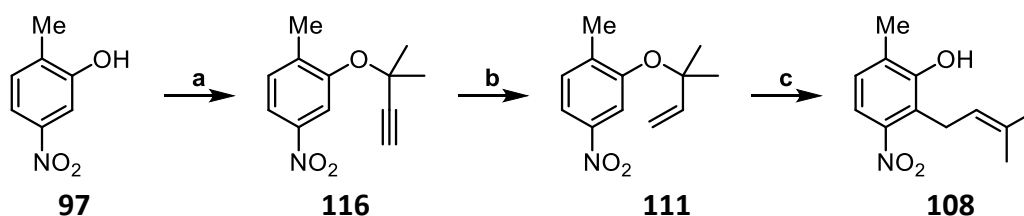
Reaktionsbedingungen: a: 1.0 Äq. NaH, THF, RT, 1 h, dann 1.4 Äq. ClC(O)NEt_2 , RT, 14 h, 52 % **113**; b: 1.1 Äq. TMEDA, 1.1 Äq. *n*-BuLi, THF, -78°C , 10 min, dann 1.2 Äq. Prenylbromid, -78°C auf RT, 19 h, 21 % **115**.

Des Weiteren wurde versucht, das Intermediat **111** mit Hilfe einer Tsuji–Trost-Allylierung zu synthetisieren, was jedoch nur in 23% Ausbeute gelang. Diese Probleme bei der Prenylierung von Nitrophenol **97** rühren vermutlich vom starken Elektronenzug des Nitrosubstituenten her, da dieser nicht nur die Nucleophilie des phenolischen Sauerstoffatoms erheblich verringert, sondern ebenfalls den Aromaten deaktiviert.

^a Die in diesem Abschnitt besprochenen Versuche wurden von Jakob Reimann im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt. Für ausführliche Betrachtungen der diskutierten Synthesestrategien siehe Lit.¹⁶⁹

6.4.3 Synthese von Prenylnitrophenol **108**

Zum Erfolg führte schließlich eine an die Pyranringanellierung an Phenolderivaten (siehe Abschnitt 7.3.3) angelehnte Propargylierung^{108–112} mit anschließender Lindlar-Hydrierung¹¹³ der Dreifachbindung und folgender Claisen-Umlagerung.^{114,115}



Schema 30: Prenylierung von Nitrophenol **97** durch Propargylierung, katalytische Hydrierung und anschließende Umlagerung. Reaktionsbedingungen: **a**: 1.) 1.1 Äq. 2-Methylbut-3-in-2-ol, 1.3 Äq. DBU, MeCN, Ar, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.2 Äq. TFAA über 40 min; 2.) 1.3 Äq DBU, 0.1 mol% $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MeCN, Ar, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min, dann die Reaktionsmischung von 1. über 60 min, dann RT über Nacht, 98 % **116**; **b**: 10 wt% Lindlar-Kat., 3.0 Äq. Chinolin, EtOAc, 1 atm. H_2 , RT, 1 h, 87 % **111**; **c**: Xylen, Ar, $140\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 92 % **108**.

Der Propargylether **116** kann durch eine $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion mit zuvor als Trifluoracetat aktiviertem 2-Methylbut-3-in-2-ol synthetisiert werden. Der Zusatz von Kupfer(II)chlorid verhindert hierbei die Bildung eines Allens, was zu unerwünschten Nebenreaktionen führen könnte. Im Gegensatz zu den zuvor getesteten Methoden spielt durch den zugrundeliegenden $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus dieser Transformation die stark verringerte Nucleophilie des erzeugten Phenolats eine untergeordnete Rolle. Bei der Synthese von Propargylether **116** konnte auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet werden, da das Produkt schon nach der wässrigen Aufarbeitung in ausreichender Reinheit vorlag.^a

Die anschließende partielle Reduktion der Dreifachbindung erfolgte in einer Ausbeute von 87% durch Einsatz eines mit Blei(II)-acetat vergifteten Palladiumkatalysators (Lindlar-Katalysator), dessen Reaktivität zusätzlich durch die Zugabe von Chinolin verringert wurde. Bei dieser Methode muss der Fortschritt der Reaktion genauestens beobachtet werden, um die Reduktion der im Molekül befindlichen Nitrogruppe zu verhindern.

Die folgende Claisen-Umlagerung lieferte besonders in großen Ansätzen gute bis exzellente Ausbeuten, während bei Ansatzgrößen kleiner als 400 mg nur eine Ausbeute von bis zu 27% erzielt werden konnte.

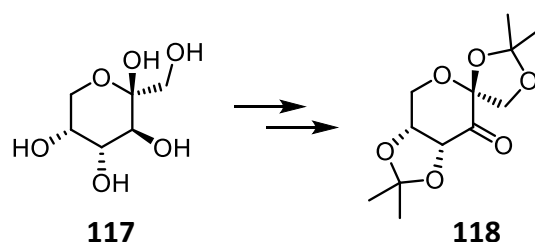
^a Die in dieser Dissertation angegebene Ausbeute weicht von der publizierten Angabe ab, da die gleiche Reaktion später für die Synthese von Clausin-T (**43**), Clauszolin E (**45**) und Guillauminin-B (**44**) eingesetzt wurde und der dort erhaltene, höhere Wert hier übernommen wurde.

Über diese Syntheseroute konnte die Schlüsselverbindung **108** in 78% über 3 Stufen hergestellt werden, wodurch der Weg für die Erprobung des Epoxidierungsschrittes geebnet wurde und durch welchen die Einführung des Stereozentrums am C2-Kohlenstoffatom von Furoclausin-B (**42**) ermöglicht werden sollte.

6.4.4 Studien zur enantioselektiven Epoxidierung der Schlüsselverbindung **108**

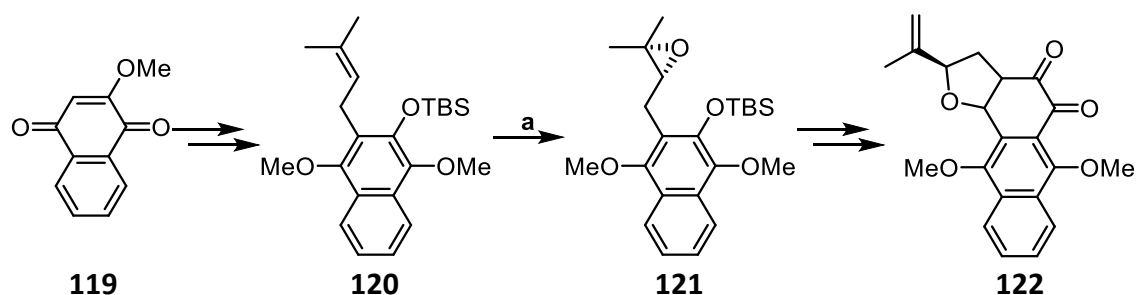
Hintergrund zur enantioselektiven Epoxidierung

Die Epoxidierung von *trans*- und trisubstituierten Doppelbindungen ist eine versatile Technik für die Einführung verschiedener funktioneller Gruppen. Durch eine enantioselektive Epoxidierung können darüber hinaus bis zu zwei Stereozentren aufgebaut werden. Eine wichtige Methode für die enantioselektive Epoxidierung ist die Verwendung chiraler Dioxirane, welche *in situ* aus den entsprechenden Ketonen erzeugt werden können. Eine Klasse von Ketonen hat sich hier in den letzten Jahrzehnten eine besondere Stellung verdient: die auf Fructose basierenden Shi-Ketone. Von den über 30 verschiedenen, von Shi getesteten Ketonen¹¹⁶ soll die Verbindung **118**, welche aufgrund ihres häufigen Einsatzes in der Literatur^{117–124} der bekannteste Katalysator dieser Reaktion darstellt, eine besondere Betrachtung erfahren.



Schema 31: D-Fructose (**117**) und das daraus zugängliche Keton **118** als Katalysator für die enantioselektive Epoxidierung.

Durch den Einsatz des Shi-Ketons **118** gelang 2011 der Arbeitsgruppe um Kimachi beispielsweise die enantioselektive Totalsynthese des biologisch aktiven Naturstoffes (–)Dehydro- β -lapachon (**122**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 82% (Schema 32).^{125,126} Das prenylierte Intermediat **120** konnten Kimachi *et al.* ausgehend von Lapachon (**119**) unter Verwendung einer Reduktion des Chinonsystems sowie einer Prenylierung mit Prenylbromid realisieren. Die klassische Shi-Epoxidierung durch *in situ* aus dem Keton **118** gebildetes chirales Dioxiran diente anschließend dem Aufbau des im Produkt enthaltenen Stereozentrums. Im Anschluss wurde Zielmolekül **122** unter anderem über eine saure Epoxidöffnung sowie eine CAN-Oxidation in drei Stufen dargestellt.

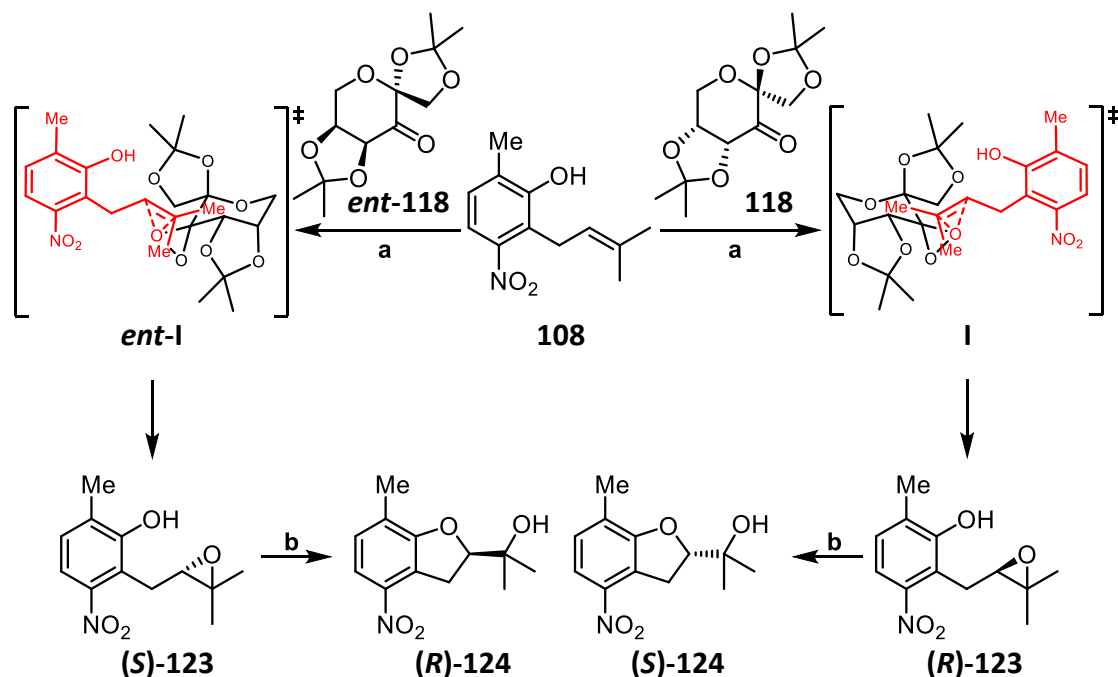


Schema 32: Synthese von (–)-Dehydroiso-β-lapachon (**122**) nach Kimachi.^{125,126}

Reaktionsbedingungen: **a**: 30 mol% **118**, 1.4 Äq. KHSO₅, 4 mol% Bu₄NHSO₄, 0.05 M Na₂B₄O₇·10H₂O/4·10⁻⁴ M Na₂(EDTA) (aq.), MeCN/DMM (1:2), 5 h, –10 °C, 93 % **121** (82 % ee).

Das für diese und viele weitere Totalsynthesen eingesetzte Keton **118** konnte 1991 erstmals durch die Arbeitsgruppe um Mio aus D-Fructose (**117**) durch eine doppelte Acetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan und anschließende Oxidation der verbleibenden freien Hydroxygruppe mittels Ruthenium(IV)-oxid über zwei Stufen in 57% Ausbeute dargestellt werden.¹²⁷ Die synthetische Anwendung des Ketons **118** in der enantioselektiven Epoxidierung wurde jedoch erst sechs Jahre später durch Shi entdeckt.¹²⁸ Da Fructose in der Natur nur als D-Enantiomer vorkommt, ist Shis Methode einer starken Einschränkung unterworfen, denn somit ist nur eine absolute Konfiguration des Ketons **118** leicht zugänglich. Aufgrund dieser Restriktion konnte mit der Methode nur ein Enantiomer der zwei möglichen Konfigurationen der zu synthetisierenden Epoxide dargestellt werden. Um Epoxide in beiden enantiomeren Konfigurationen zugänglich zu machen, wurde von Shi eine Methode nach Chen und Whistler¹²⁹ zur Synthese von L-Fructose weiterentwickelt. Diese ermöglicht die Darstellung von L-Fructose über drei Stufen ausgehend von L-Sorbose. Da es sich bei L-Sorbose um ein Zwischenprodukt bei der Vitamin-C Synthese nach Reichstein handelt, ist diese in großen Mengen verfügbar.¹³⁰ Durch die damit gegebene Verfügbarkeit beider Enantiomere der Fructose sind nun auch beide absoluten Konfigurationen des resultierenden Ketons **118** in der enantioselektiven Epoxidierung einsetzbar.

Da die absolute Konfiguration von Furoclausin-B (**42**) zunächst unbekannt war, sollten erste Versuche zur Epoxidierung mit dem leichter zugänglichen, auf D-Fructose (**117**) basierenden Keton **118** durchgeführt werden und nicht mit dem auf L-Fructose basierenden Keton **ent-118**. Die absolute Konfiguration des Produkts lässt sich über die postulierte Konfiguration des Übergangszustandes während der Epoxidierung vorhersagen (Schema 33).^{128,131}

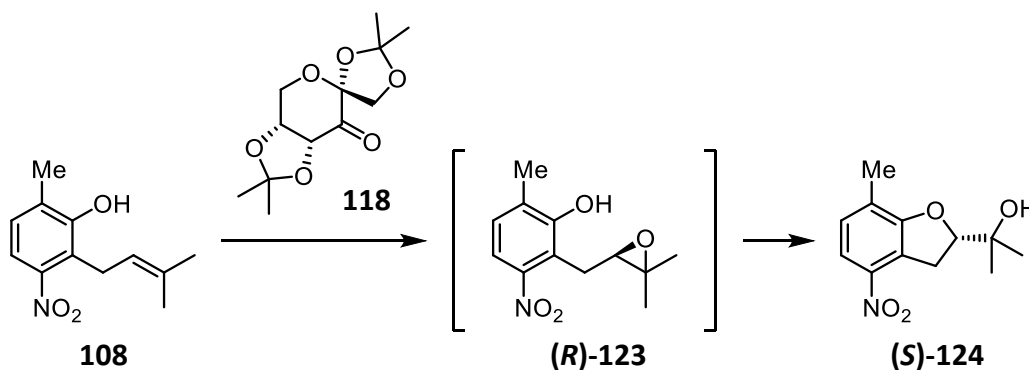


Schema 33: Übersicht zum Aufbau der Stereozentren; **a**: theoretische Darstellung der Oxirene **(R)-123** und **(S)-123** über die Übergangszustände **I** und **ent-I** unter Verwendung der Katalysatoren **118** und **ent-118**; **b**: intramolekulare Öffnung unter Inversion der Konfiguration zu den Benzofuranen **(S)-124** und **(R)-124** (b).

Durch Verwendung des D-konfigurierten Katalysators **118** sollte der Theorie nach das (R)-konfigurierte Epoxid **(R)-123** und anschließend durch Inversion der Konfiguration bei der 5-*exo-tet*-Cyclisierung das (S)-konfigurierte Benzodihydrofuran **(S)-124** entstehen.

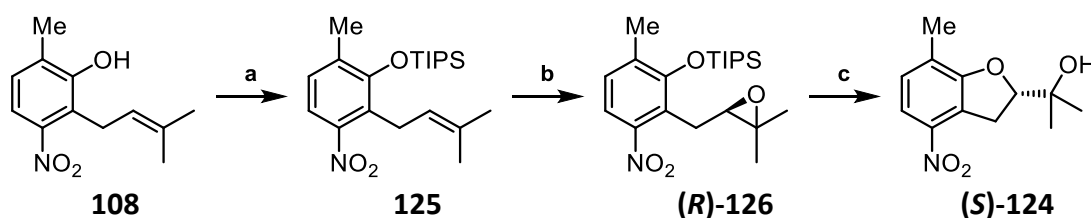
Zur enantioselektiven Epoxidierung durchgeführte Experimente

Es stellte sich heraus, dass das Epoxid **(R)-123** nicht isoliert werden konnte, sondern spontan die nachfolgende 5-*exo-tet*-Cyclisierung zu Benzofuran **(S)-124** unter Öffnung des Epoxids durchlaufen wurde. Da sowohl die Ausbeute aufgrund von unvollständigem Umsatz als auch der Enantiomerenüberschuss hinter den Erwartungen zurück lag (Schema 34) und eine Verbesserung durch Optimierung der Reaktionsparameter nur in geringem Maße zu erwarten war, wurde eine Änderung der Strategie vollzogen.



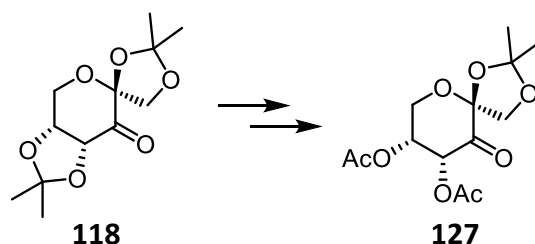
Schema 34: Versuch zur Epoxidierung von Nitrophenol **108**.
 Reaktionsbedingungen: 0.64 Äq. **118**, 3.8 mol% Bu₄NHSO₄, K₂CO₃/HOAc-Puffer, DMM/MeCN (2:1), Luft, 0 °C dann 2.4 Äq. KHSO₅ und aq. KOH über 2 h, dann 0 °C, 2 h, 17 % (**S**)-**124**, 10.5 %ee.

Durch eine Schützung der phenolischen Hydroxygruppe sollte im Folgenden die spontane Cyclisierung unterbunden werden (Schema 35). Durch die Wahl einer sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe sollte zudem die Enantioselektivität der Epoxidierung verbessert werden. Die Wahl fiel auf die Triisopropylsilylschutzgruppe (TIPS), welche nach der Epoxidierung mit Tetrabutylammoniumfluorid wieder abgespalten werden sollte. Durch das bei der Entschützung freiwerdende Phenolat als Nucleophil könnte somit die 5-*exo-tet*-Cyclisierung erfolgen.



Schema 35: Synthese von Dihydrofuran (**S**)-**124**. Reaktionsbedingungen: **a**: 2.3 Äq. NEt₃, 20 mol% DMAP, CH₂Cl₂, Ar, RT, 10 min, dann 1.6 Äq. TIPSCI, RT über Nacht, 95 % **125**; **b**: 0.64 Äq. **118** bzw. **127**, 3.8 mol% Bu₄NHSO₄, K₂CO₃/HOAc-Puffer, DMM/MeCN (2:1), Luft, 0 °C dann 4.8 Äq. KHSO₅ und aq. KOH über 2 h, dann 0 °C, 2 h; **c**: 2.3 Äq. TBAF, THF, Ar, 0 °C, 1 h, 57 % (87.1 %ee) bzw. 99 % (99.9 %ee) (**S**)-**124** über 2 Stufen.

Die TIPS-Schützung konnte nach Standardbedingungen in 94 % Ausbeute durchgeführt werden und ergab den für die Epoxidierung benötigten Nitrophenylsilylether **125**. Die Reaktion mit Keton **118** lieferte das Epoxid (**R**)-**126**, welches direkt der Entschützung durch Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) unterworfen wurde, da auf dieser Stufe eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch analytische chirale HPLC aufgrund mangelhafter Trennung der Enantiomere nicht möglich war. Ausgehend von Nitrophenol **125** konnte Dihydrofuran (**S**)-**124** in 57 % Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 87.1 % über zwei Stufen synthetisiert werden.

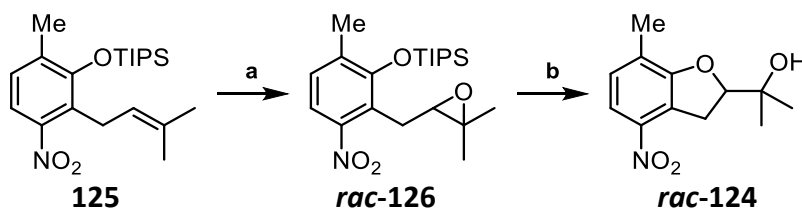


Schema 36: Zugang zu Keton **127** ausgehend von Verbindung **118**.

Wie unter anderem von Shi berichtet wurde, liefert das in zwei Stufen aus Keton **118** darstellbare Keton **127** in vielen Fällen bessere Ausbeuten und auch höhere Enantiomerenüberschüsse.^{102,132,133} Aus diesem Grund wurde die oben beschriebene Synthese mit diesem Katalysator wiederholt und führte so tatsächlich mit einer Ausbeute von 99% und einem Enantiomerenüberschuss von 99.9% zu einem sehr guten Ergebnis.

6.4.5 Racemische Epoxidierung des Intermediats **125** sowie Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

Da für die Shi-Epoxidierung 0.64 Äquivalente des Shi-Katalysators **127** benötigt werden und die Methode im größeren Maßstab zu experimentellen Problemen hinsichtlich der sehr aufwändigen Durchführung führt, wurde das Benzodihydrofuran **124** ebenfalls in racemischer Form dargestellt (Schema 37). Somit sollte eine Verschwendung des Shi-Ketons **127** verhindert und ferner eine Referenzprobe für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch analytische HPLC bereitgestellt werden.



Schema 37: Racemische Synthese des Intermediats **rac-124**.

Reaktionsbedingungen: **a**: 1.2 Äq. *m*CPBA, aq. NaHCO₃, CHCl₃, Luft, 0 °C, dann RT, 1.5 h; **b**: 2.3 Äq. TBAF, THF, Ar, 0 °C, 1 h, 96% **rac-124** (über 2 Stufen).

Die Epoxidierung des TIPS-geschützten Intermediats **125** nach Standardbedingungen mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) und die direkte Entschützung mit spontan ablaufender 5-*exo-tet*-Cyclisierung lieferte das Benzodihydrofuran **rac-124** in einer Ausbeute von 96% über zwei Stufen.

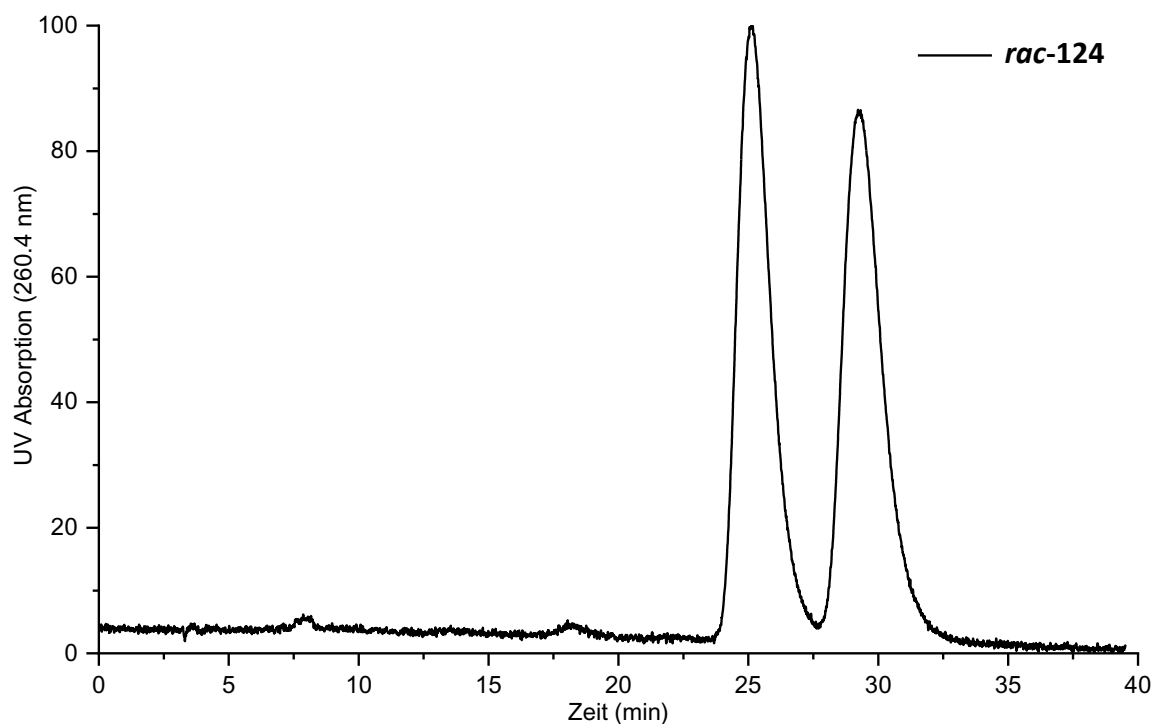


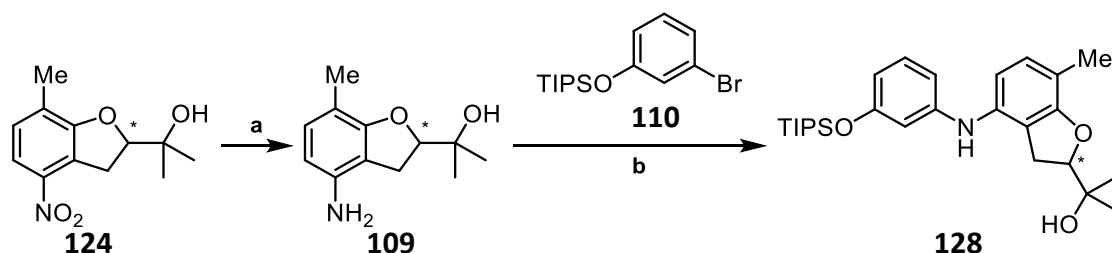
Abbildung 15: Enantiomerentrennung des Benzodihydrofurans **124**. Bedingungen: isokratische Umkehrphasenelution (60 % H₂O, 40 % MeCN bei 0.7 mL min⁻¹, 10 °C), Säule: Cellulosephase, 4.6 × 250 mm (Macherey Nagel Nucleocel delta-rp).

Auf der Stufe des Epoxids *rac*-**126** konnte mit chiraler HPLC keine Basislinientrennung erreicht werden, wohl jedoch nach der Cyclisierung zum Dihydrofuran *rac*-**124**. Daher wurde für die Beurteilung der Qualität der enantioselektiven Epoxidierung jeweils eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nach der Cyclisierung vorgenommen.

In den folgenden Schritten erfolgte die Optimierung der Reaktionsbedingungen stets zuerst unter Verwendung des Racemats. Anschließend folgte die Durchführung mit dem reinen Enantiomer unter der Annahme, dass die Reaktion mit dem gleichen Ergebnis abläuft wie mit dem Racemat.

6.4.6 Synthese des Carbazolgrundgerüsts

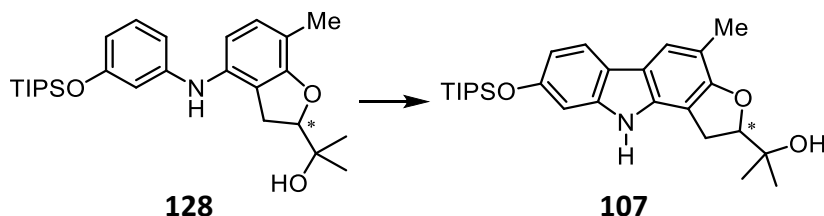
Für die Buchwald–Hartwig-Kupplung, welche das Edukt **128** für die oxidative Cyclisierung zum Carbazol **107** bereitstellen sollte, musste der Nitroaromat **124** zum Anilin **109** reduziert werden. Dies wurde mithilfe einer katalytischen Hydrierung mit dem Adams-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre realisiert⁸⁸ und lieferte die Arylamine *rac*-**109** sowie (*S*)-**109** in jeweils 96 % Ausbeute (Schema 38).



Schema 38: Synthese von Diarylamin **128** via Anilin **109**.

Reaktionsbedingungen: a: 10 mol% PtO₂, EtOAc, 1 atm H₂, RT über Nacht, 96 % *rac*-**109** bzw. 96 % (*S*)-**109**; b: 1.1 Äq. **109**, 1.0 Äq. **110**, 6 mol% Pd(OAc)₂, 12 mol% *rac*-BINAP, 1.3 Äq. Cs₂CO₃, Toluol, Ar, RF, über Nacht, 95 % *rac*-**128** bzw. 83 % (*S*)-**128**.

Die Buchwald–Hartwig-Kupplung des Arylamins **109** mit dem silylgeschützten Bromphenol **110** konnte nach klassischen Bedingungen mit *rac*-BINAP als Ligand eine Ausbeute von 95 % für das racemische Produkt sowie 83 % für das (*S*)-Enantiomer liefern. Mit dem nun verfügbaren Diarylamin **128** wurde die oxidative Cyclisierung zum Carbazol **107** durchgeführt (siehe Schema 39).



Schema 39: Oxidative Cyclisierung des Diarylamins **128** zu Carbazol **107**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 12.

Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte unter Einsatz des racemischen Diarylamins *rac*-**128**. Die Verwendung von katalytischen Mengen an Palladium(II)-acetat erbrachte zu Beginn nur geringe Ausbeuten des gewünschten Carbazols *rac*-**107** (Tabelle 12, Eintrag 1). Bei Verlängerung der Reaktionszeit kam es vorerst zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute (Eintrag 2), bei noch längerer Reaktionszeit jedoch zu erhöhter Zersetzung (Eintrag 3).

Tabelle 12: Versuche zur oxidativen Cyclisierung von Diarylamin **128**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	100 mg	0.3 Äq. Pd(OAc) ₂ , 1.3 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 110 °C, 20 min, MW	22 % <i>rac</i> - 107 47 % <i>rac</i> - 128
2	100 mg	0.3 Äq. Pd(OAc) ₂ , 1.3 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 110 °C, 40 min, MW	37 % <i>rac</i> - 107 42 % <i>rac</i> - 128
3	100 mg	0.3 Äq. Pd(OAc) ₂ , 1.3 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 110 °C, 60 min, MW	5 % <i>rac</i> - 107 38 % <i>rac</i> - 128
4	100 mg	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 130 °C, 15 min, MW	64 % <i>rac</i> - 107 22 % <i>rac</i> - 128
5	100 mg	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 130 °C, 15 min MW dann erneut 5 mol% Pd(OAc) ₂ , 130 °C, 15 min	72 % <i>rac</i> - 107
6	100 mg	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 130 °C, 15 min, MW dann erneut 5 mol% Pd(OAc) ₂ , 130 °C, 15 min	69 % (<i>S</i>)- 107
7	1.20 g	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 130 °C, 15 min, MW dann erneut 5 mol% Pd(OAc) ₂ , 130 °C, 15 min	55 % <i>rac</i> - 107

Bei verringerter Reaktionszeit und erhöhter Temperatur nach Bedingungen von Brütting¹³⁴ wurde schließlich eine akzeptable Ausbeute von 64 % des gewünschten Carbazols *rac*-**107** erzielt (Eintrag 4). Durch die Zugabe des Katalysators in zwei Portionen und einer Verdopplung der Reaktionszeit konnte die Ausbeute weiter geringfügig auf 72 % gesteigert werden (Eintrag 5). Unter Verwendung des enantiomerenreinen Diarylamins (*S*)-**128** konnte dieses Ergebnis reproduziert werden (Eintrag 6). Jedoch kam es bei Erhöhung der Ansatzgröße zu einem Rückgang der Ausbeute (Eintrag 7).

6.4.7 Oxidation und Entschützung

Für die Oxidation der Methylgruppe in 3-Position zur Formylgruppe wurde erneut die Methode angewendet, bei der DDQ als Oxidationsmittel zum Einsatz kommt.^{89,99,100}

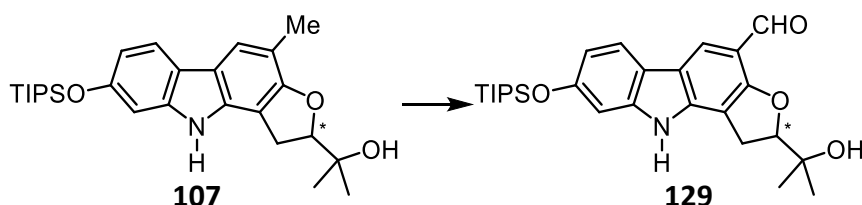
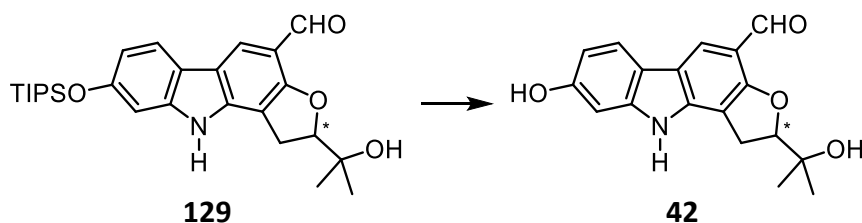


Abbildung 16: Oxidation des 3-Methylfurocarbazols **107** zum 3-Formylfurocarbazol **129**. Reaktionsbedingungen: 3.3 Äq. DDQ, MeOH/THF/H₂O (16:3:1), Luft, -15 °C, 20 min, 57 % *rac*-**129** bzw. 60 % (*S*)-**129**.

Im Versuch konnte mit einem Überschuss an DDQ eine Ausbeute von 57% erzielt werden. Eine Erhöhung des Überschusses sowie der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur

führten zu keiner Verbesserung des Ergebnisses. Bei Verwendung des enantiomerenreinen Substrats (**S**)-**107** konnte diese Ausbeute bestätigt werden.

Die Entschützung der 8-Hydroxygruppe konnte mit TBAF in zufriedenstellenden Ausbeuten von 87 % an **rac-42** für die racemische Synthese und 90 % für die Darstellung von **ent-42** durchgeführt werden. Um dieses Ergebnis zu erhalten musste jedoch ein Überschuss des Reagenzes eingesetzt werden.

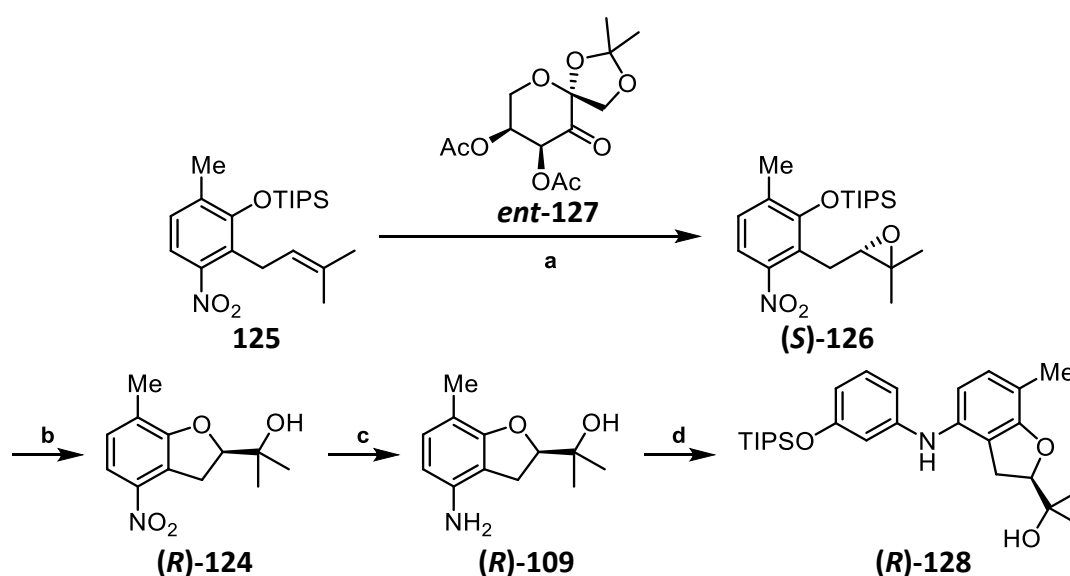


Schema 40: Entschützung des Furocarbazols **129** zu Furoclausin-B (**42**). Reaktionsbedingungen: 3.2 Äq. TBAF, kat. H₂O, THF, Ar, -10 °C, 40 min, 87 % **rac-42**/90 % **ent-42**.

Durch Vergleich des Drehwerts der synthetisierten Verbindung mit dem von der Arbeitsgruppe um Wu angegebenen zeigt sich, dass dieser ein entgegengesetztes Vorzeichen besitzt.³⁶ Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es sich um das spiegelbildliche Enantiomer des Naturstoffes (**ent-42**) handeln muss.

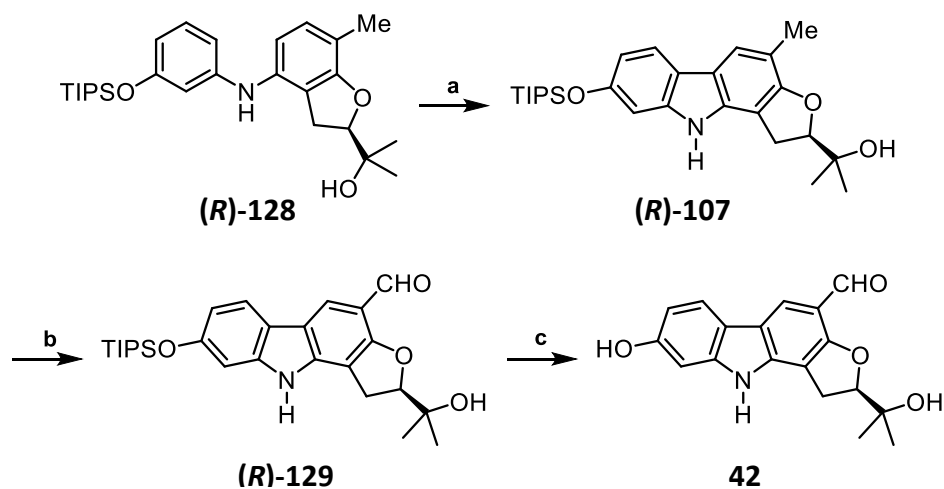
6.4.8 Synthese des natürlich vorkommenden Enantiomers von Furoclausin-B (**42**) und analytische Betrachtung

Da gezeigt werden konnte, dass mit dem Keton **127** das nicht natürliche Enantiomer des Naturstoffs (Verbindung **ent-42**) zugänglich ist, wurde die Synthese unter Verwendung des Katalysators **ent-127** durchgeführt. Das verwendete Shi-Keton **ent-127** leitet sich in diesem Fall von der nicht natürlich vorkommenden L-Fructose ab. Unter Verwendung dieses Katalysators sollte die erste Totalsynthese von Furoclausin-B (**42**) durchgeführt sowie der Naturstoff für biologische Tests zugänglich gemacht werden. Die Ausbeuten der vorangegangenen Syntheserouten konnten hier ebenfalls reproduziert werden (Schema 41).



Schema 41: Synthese von Diarylamin (**R**)-**128** als Edukt für die Darstellung des natürlich vorkommenden Enantiomers von Furoclausin-B (**42**). Reaktionsbedingungen: **a**: 0.64 Äq. **ent-127**, 3.8 mol% Bu₄NHSO₄, K₂CO₃/HOAc-Puffer, DMM/MeCN (2:1), Luft, 0 °C, dann 4.8 Äq. KHSO₅ und aq. KOH über 2 h, dann 2 h, 0 °C; **b**: 2.3 Äq. TBAF, THF, Ar, 0 °C, 1 h, 96 % (**R**)-**124** (über 2 Stufen); **c**: 10 mol% PtO₂, EtOAc, 1 atm H₂, RT über Nacht, 91 % (**R**)-**109**; **d**: 1.12 Äq. (**R**)-**109**, 1.0 Äq. **110**, 6 mol% Pd(OAc)₂, 12 mol% *rac*-BINAP, 1.3 Äq. Cs₂CO₃, Toluol, Ar, RF, über Nacht, 93 % (**R**)-**128**.

Nach der Öffnung des Epoxids (**S**)-**126** und der anschließenden katalytischen Hydrierung wurde das Carbazol-Grundgerüst über eine Buchwald–Hartwig-Reaktion (Schema 41) und oxidative Cyclisierung (Schema 42) aufgebaut. Nach abschließender Oxidation und Entschützung konnte der Naturstoff Furoclausin-B (**42**) in einer Ausbeute von 32 % über 5 Stufen ausgehend von Dihydrobenzofuran (**R**)-**124** erhalten werden (Schema 42). Der Drehwert der synthetisierten Verbindung stimmt sehr gut mit den Angaben der Arbeitsgruppe um Wu überein.³⁶ Die Gesamtausbeuten der racemischen sowie der enantioselektiven Syntheserouten können der Tabelle 13 entnommen werden.



Schema 42: Synthese des natürlichen Enantiomers von Furoclausin-B (**42**).
 Reaktionsbedingungen: **a**: 5 mol% Pd(OAc)₂, 2.5 Äq. Cu(OAc)₂, AcOH, Luft, 130 °C, 15 min, MW dann erneut 5 mol% Pd(OAc)₂, 130 °C, 15 min, 71 % **(R)-107**; **b**: 3.3 Äq. DDQ, MeOH/THF/H₂O (16:3:1), Luft, -15 °C, 20 min, 58 % **(R)-129**; **c**: 3.2 Äq. TBAF, kat. H₂O, THF, Ar, -10 °C, 40 min, 91 % **42**.

Tabelle 13: Ausbeuten der durchgeführten Syntheserouten auf dem Weg zu Furoclausin-B (**42**).

Zielmolekül	Anzahl der Stufen	Ausbeute
42	5 (ausgehend von (R)-124)	32 %
	11 (ausgehend von 97)	23 %
<i>ent-42</i>	5 (ausgehend von (S)-124)	30 %
	11 (ausgehend von 97)	22 %
<i>rac-42</i>	5 (ausgehend von <i>rac-124</i>)	33 %
	11 (ausgehend von 97)	24 %

Im Vergleich des NMR-Spektrums der synthetisierten Verbindung mit den von Wu publizierten Daten zeigt sich eine gute Übereinstimmung (Tabelle 14).³⁶

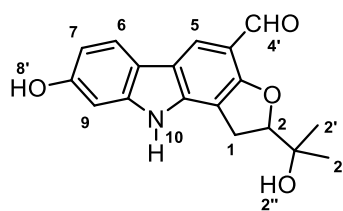


Abbildung 17: Nummerierung der H-Atome im Furoclausin-B (**42**) zur Zuweisung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum.

Tabelle 14: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der isolierten Verbindung von Wu *et al.*³⁶ und der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindung **42**.

H-Atom	Wu <i>et al.</i> ³⁶ (400 MHz, Aceton- d_6)			gemessen (600 MHz, Aceton- d_6)		
	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]
1	3.41	dd	8.3 8.0	3.35 – 3.45	m	-
2	4.92	dd	8.3 8.0	4.92	dd	9.5 7.9
2'	1.21	s	-	1.28 1.35	s	-
2''	3.60	s	-	3.77	s	-
4'	10.26	s	-	10.26	s	-
5	8.13	s	-	8.13	s	-
6	7.88	d	8.4	7.88	d	8.2
7	6.76	dd	8.4 2.1	6.76	dd	8.2 2.2
8'	8.45	s	-	8.44	s	-
9	6.91	d	2.1	6.90	d	2.2
10	10.36	s	-	10.34	s	-

Die absolute Konfiguration des Stereozentrums am Naturstoff **42** konnte über Einkristallstrukturanalyse der Verbindung (***R***)-**124** eindeutig bestimmt werden (siehe Abbildung 18).

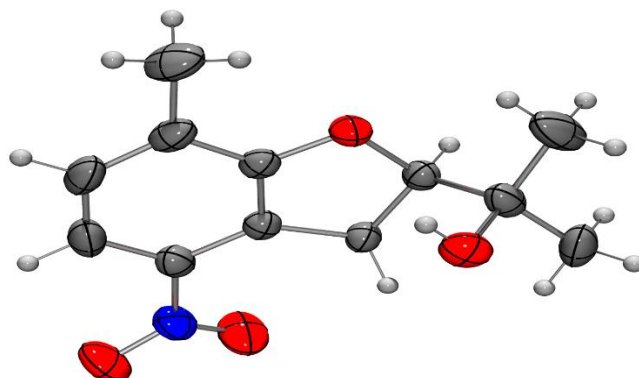


Abbildung 18: Struktur von Benzofuran (***R***)-**124** im Kristall. Ellipsoide sind bei 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit abgebildet.

Unter der Annahme, dass bei den folgenden Schritten keine Isomerisierung des Stereozentrums erfolgt, kann geschlussfolgert werden, dass das Stereozentrum im Furoclausin-B (**42**) ebenfalls eine (*R*)-Konfiguration aufweist.

Beim Versuch der Enantiomerentrennung durch chirale HPLC zeigte sich, dass eine Basislinientrennung auf der Stufe des racemischen Syntheseziels (Verbindung ***rac***-**42**) nicht erreicht werden konnte (siehe Abbildung 19). Beim Naturstoff Furoclausin-B (**42**) liegt eine Retentionszeit von 21.4 min vor, während für das nicht natürliche Enantiomer ***ent***-**42** die Retentionszeit bei 23.1 min liegt. Im Chromatogramm des Naturstoffs kann demzufolge das Unterschussenantiomer ***ent***-**42** durch das Tailing der Überschusskomponente **42** verdeckt werden. Zu diesem Problem kann es im Chromatogramm des ***ent***-Furoclausin-B (***ent***-**42**) nicht kommen, da das Unterschussenantiomer in diesem Fall eine geringere Retentionszeit als das Überschussenantiomer aufweist. Infolge dessen erlaubt das Chromatogramm von ***ent***-**42** eine treffendere Aussage über den Enantiomerenüberschuss. Da es sich bei keiner der Reaktionen, die auf die 5-*exo-tet*-Cyclisierung folgen, um eine stereogene Umsetzung handelt, sollten diese unabhängig von der Konfiguration des Stereozentrums analoge Resultate erzielen. Dem entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass der Enantiomerenüberschuss von **42** dem von ***ent***-**42** gleicht. Für beide Enantiomere kann somit ein Enantiomerenüberschuss von 99.5% angegeben werden.

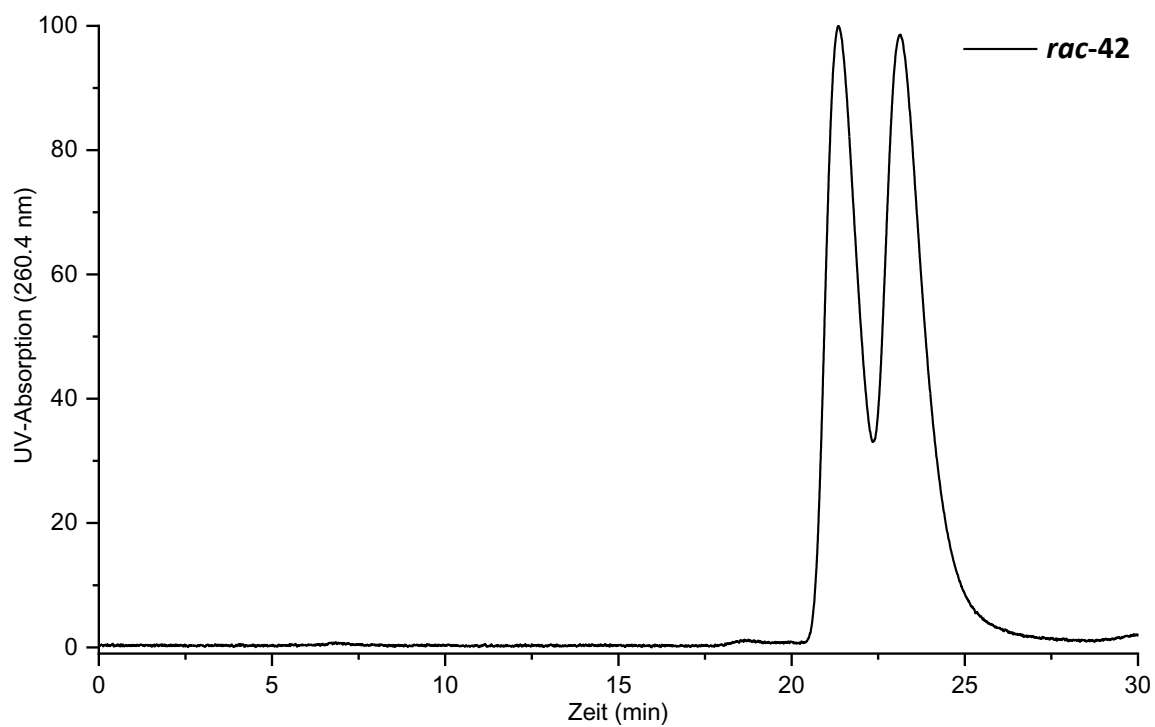


Abbildung 19: Enantiomerentrennung der Verbindung *rac-42*. Bedingungen: isokratische Umkehrphasenelution (60 % H₂O, 40 % MeCN bei 0.3 mL min⁻¹, 10 °C), Säule: Cellulosephase, 4.6 × 250 mm (Macherey Nagel Nucleocel delta-rp).

7 Synthese von Pyrano[3,2-*a*]carbazolen

7.1 Bisherige Synthesen von Pyrano[3,2-*a*]carbazolen

Aufgrund der hohen biologischen Aktivität von Pyrano[3,2-*a*]carbazolen ist das Interesse an dieser Substanzklasse in der aktuellen Forschung der Synthesechemie stark gestiegen.^{135–139} Erst kürzlich stellten Konwar und Yadav aktuelle Studien zur Antitumoraktivität von Derivaten des Murrayazolin (**130**), *O*-Methylmurrayamin A (**131**), Koenimbin (**132**) und Koenidine (**133**) vor, welche das pharmakologische Potenzial dieser Stoffklasse erneut verdeutlichen (Abbildung 20).¹⁴⁰

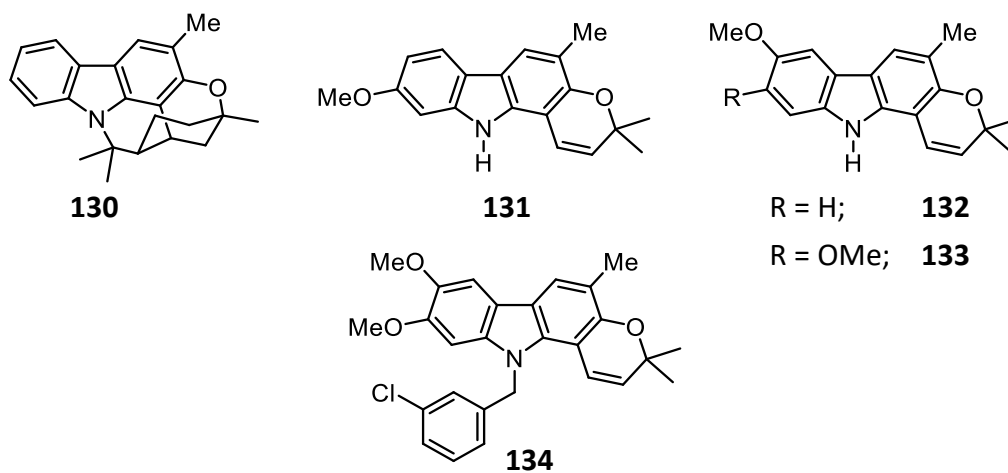


Abbildung 20: Beispiele für antitumoraktive Pyrano[3,2-*a*]carbazole.

Aus den Erkenntnissen ihrer Studie entwickelten die Arbeitsgruppen um Konwar und Yadav diverse Struktur-Wirkungsbeziehungen. So stellten sie fest, dass die Methylgruppe in 5-Position einen entscheidenden Einfluss auf die Antitumorwirkung des Testsubstrates hatte. Aus der Erkenntnis, dass die Methoxygruppe in 9-Position sowie eine *m*-Chlorbenzylsubstitution in 11-Position ebenfalls eine positive Wirkung auf die Aktivität des Pharmakophors haben, entwickelten sie ein Derivat des Pyrano[3,2-*a*]carbazols (Verbindung **134**), welches eine signifikant höhere Aktivität gegen MDA-MB-231-, DU145- und PC3-Krebszellen aufweist als die Pyranocarbazole **130** – **133**.¹⁴⁰

Neben den hier aufgeführten Pyrano[3,2-*a*]carbazolen wurden eine Vielzahl weiterer Vertreter dieser Stoffklasse aus natürlichen Quellen isoliert und biologischen Tests unterzogen.¹³ Drei weitere Beispiele für Verbindungen dieses Strukturtyps, deren biologische Aktivität bisher nur in Grundzügen untersucht wurde, stellen die in diesem Abschnitt behandelten Naturstoffe Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clausolin E (**45**) dar.

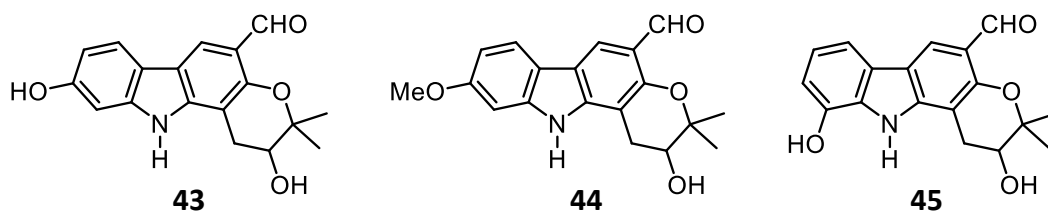
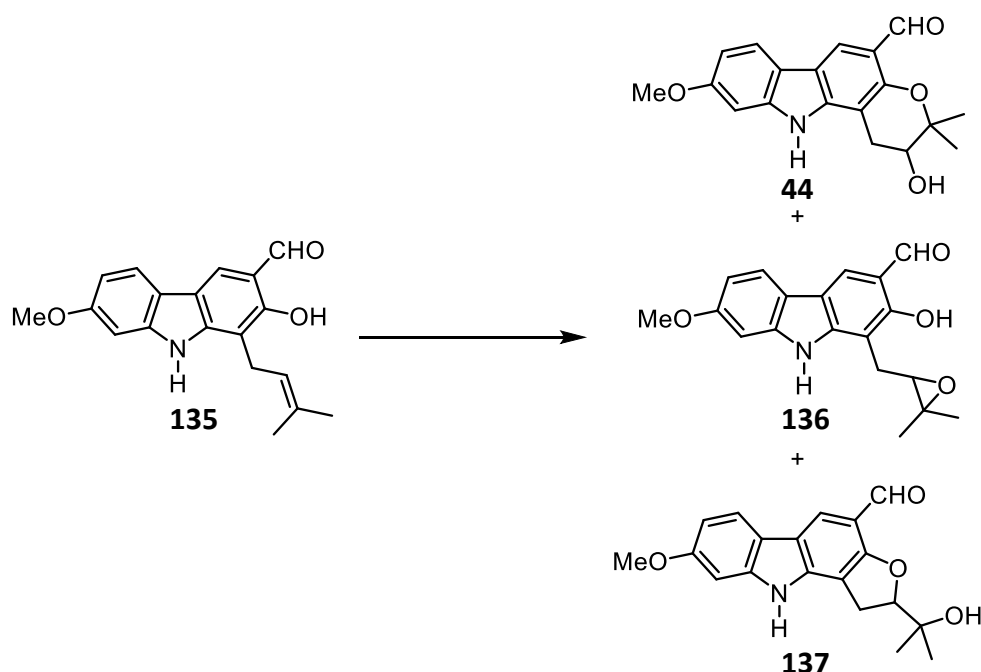


Abbildung 21: Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clauszolin E (**45**).

Eine erste halbsynthetische Darstellung von Guillauminin-B (**44**) gelang der Arbeitsgruppe um Yenjai durch die Epoxidierung von 7-Methoxyheptaphyllin (**135**) und dessen Cyclisierung *in situ* (Schema 43).¹⁴¹ Dabei konnte neben Guillauminin-B (**44**) auch das epoxidierte Derivat des 7-Methoxyheptaphyllin **136** sowie das *O*-Methylfuroclausin-B **137** erhalten werden. Durch die Verwendung von *m*CPBA als Epoxidierungsmittel wurden die Produkte als Racemate erhalten.



Schema 43: Halbsynthetische Methode zur Darstellung von Guillauminin-B (**44**) ausgehend von 7-Methoxyheptaphyllin (**135**). Reaktionsbedingungen: 1.14 Äq. DDQ, EtOAc, RT, 20 h, 23 % **44**, 37 % **136**, 32 % **137**.

Das für diese Umsetzung benötigte 7-Methoxyheptaphyllin (**135**) wurde aus *C. harmandiana* isoliert. Erst drei Jahre nach der halbsynthetischen Darstellung durch Yenjai konnte Guillauminin-B (**44**) aus *C. guillauminii* isoliert werden und bekam auch zu diesem Zeitpunkt erst seinen Namen.³⁸ Neben dem Guillauminin-B (**44**) wurde von der Arbeitsgruppe um Ritthiwigrom dabei ebenfalls das Guillauminin-A (**54**) isoliert, mit welchem sich der Abschnitt 7.7 näher befasst.

Zu den beiden anderen in diesem Abschnitt behandelten Pyranocarbazolen **43** und **45** liegen bisher keine synthetischen Darstellungsmethoden vor, sondern ausschließlich die Veröffentlichungen zu deren Isolierung aus natürlichen Quellen. Clauszolin E (**45**) konnte aus Pflanzen der Spezies *C. excavata* und *C. emarginata* isoliert werden.^{48,142} Aus *C. excavata* konnte außerdem das zum Clauszolin E (**45**) isomere Clausin-T (**43**) isoliert werden.^{35,36}

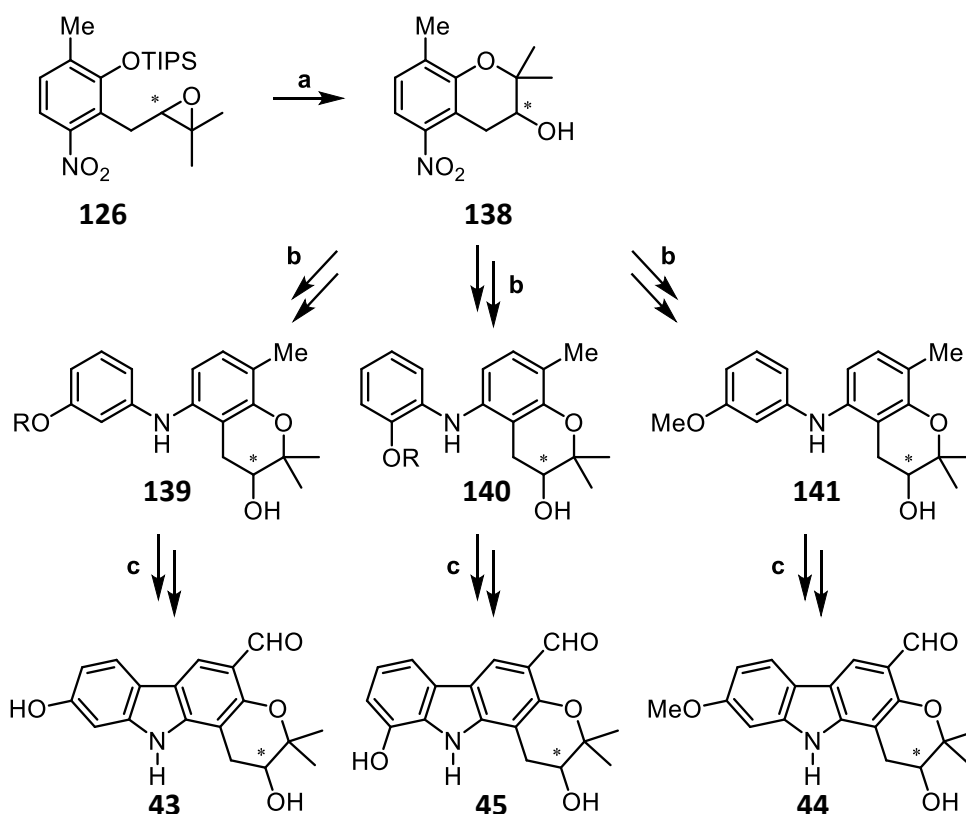
Während Clauszolin E (**45**) in der Natur allem Anschein nach als Racemat vorliegt, weisen die beiden Naturstoffe Guillauminin-B (**44**) und Clausin-T (**43**) eine optische Rotation auf. Auch wenn diese gering ist, so deutet es doch darauf hin, dass die beiden Letzteren in enantiomerenangereicherter oder enantiomerenreiner Form vorliegen. Aufgrund fehlender Daten ist die absolute Konfiguration beider Alkaloide jedoch bisher unbekannt. Der Vergleich der Strukturen der drei Naturstoffe zeigt, dass diese sich nur durch ihren C-Ring unterscheiden. Dies lässt auf eine ähnliche Biogenese schließen und macht zudem eine konvergente Synthese attraktiv.

7.2 Syntheseplanung zu Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clauszolin E (**45**)

Aufbauend auf der Synthese von Furoclausin-B (**42**) sollte bei den Pyrano[3,2-*a*]carbazolen Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clauszolin E (**45**) ebenfalls ein biomimetischer Ansatz zum Aufbau des Pyranrings verwendet werden. Ziel war es, eine konvergente Synthese zu entwickeln, bei der die Epoxidzwischenstufe **126** der Furoclausin-B (**42**)-Synthese durch 6-*exo-tet*-Cyclisierung zu einer gemeinsamen Vorstufe **138** der genannten Pyranocarbazole umgesetzt wird (siehe a, Schema 44). Der Aufbau des stereogenen Zentrums könnte somit von der sehr hohen Enantioselektivität der Epoxidierung bei der Synthese von Furoclausin-B (**42**) profitieren.

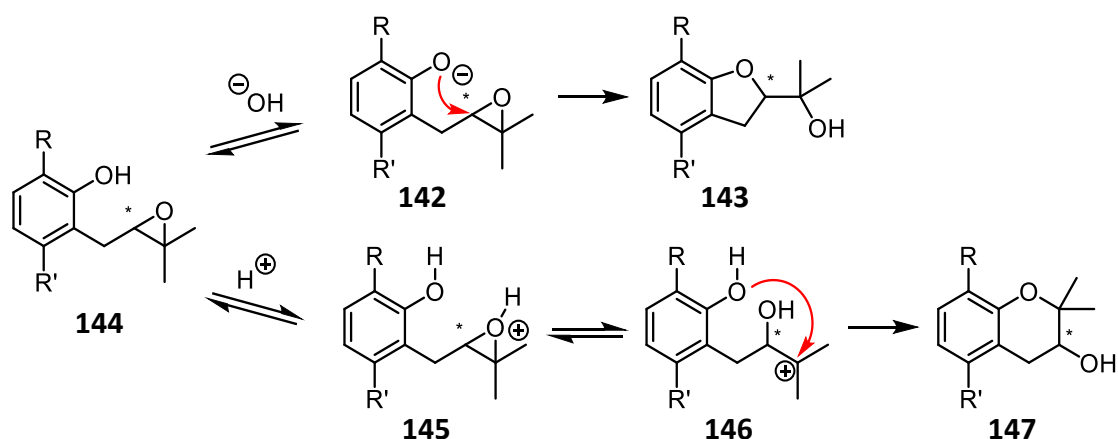
Diese Strategie, zwischen der 5-*exo-tet*- und der 6-*exo-tet*-Cyclisierung zu wechseln, wurde bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen bei der Synthese von Naturstoffen mit entsprechenden Strukturmotiven erfolgreich eingesetzt.^{103–105}

Die gemeinsame Vorstufe **138** soll nach Reduktion der Nitrofunktionalität zum Anilin in einer Buchwald–Hartwig-Kupplung mit dem entsprechenden Arylhalogenid umgesetzt werden (**b**). Aus dem jeweilig resultierenden Diarylamin könnten durch eine palladiumkatalysierte oxidative Cyclisierung das Carbazolgrundgerüst aufgebaut und nach Oxidation der Methylgruppe sowie anschließender Abspaltung eventuell vorhandener Schutzgruppen der gewünschte Naturstoff erhalten werden.



Schema 44: Synthesepanung von Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clauszolin E (**45**) ausgehend von Epoxid **126**. **a**: 6-*exo-tet*-Cyclisierung; **b**: Reduktion der Nitrogruppe und Buchwald-Hartwig-Reaktion mit entsprechenden Arylhalogeniden; **c**: oxidative Cyclisierung, Oxidation der Methylgruppe und gegebenenfalls Entschützung.

Um die Selektivität der *in situ*-Cyclisierung bei der Epoxidöffnung hinsichtlich ihrer Ringgröße zu verstehen, ist eine intensive Betrachtung des Mechanismus von Nöten. Es wird vermutet, dass die Cyclisierung stark von der Protonierbarkeit des phenolischen Sauerstoffatoms einer Verbindung der allgemeinen Struktur **144** abhängig ist. Bei einem niedrigen pK_S -Wert des Edukts liegt im basischen Milieu zu einem hohen Anteil das Intermediat **142** vor. Durch die erhöhte Nucleophilie des anionischen Sauerstoffatoms kommt es rasch zum intramolekularen S_N2 -Angriff am Epoxid, was sich auch in der vollständigen Inversion der Konfiguration an diesem Stereozentrum zeigt (siehe Synthese von Furoclausin-B (**42**), S. 43). Dieser Reaktionsweg wird zudem durch die höhere thermodynamische Stabilität des gebildeten Fünfrings präferiert.



Schema 45: Betrachtung zum Mechanismus der Epoxidöffnung und der damit einhergehenden Cyclisierung.

Unter sauren Bedingungen liegt hingegen das Intermediat **145** vor, bei dem das Epoxidsauerstoffatom protoniert ist. Durch eine Öffnung des Epoxids kommt es im Gleichgewicht zur Bildung des stabileren höhersubstituierten Carbeniumions **146**, welches durch einen intramolekularen nucleophilen Angriff des phenolischen Sauerstoffatoms zum Produkt **147** cyclisiert. Dieser Reaktionsweg läuft somit nach dem Mechanismus einer $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion ab. Zur Lenkung der Reaktionsweise des Epoxides **144** muss folglich die Deprotonierung des Phenols dringend verhindert werden, was durch das Arbeiten bei niedrigen pH-Werten ermöglicht werden kann.

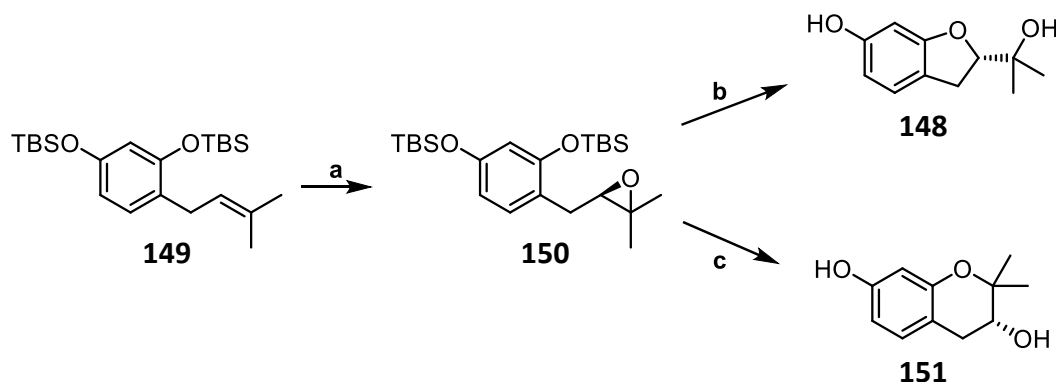
7.3 Vorstufensynthese für die Naturstoffe Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clauszolin E (**45**)

7.3.1 Versuche zur biomimetischen Synthese einer gemeinsamen racemischen Vorstufe von Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clauszolin E (**45**)

Den vorangegangenen Mechanismusbetrachtungen folgend, sollte eine Öffnung des Epoxids **126** unter sauren Bedingungen erfolgen. In der Literatur sind verschiedene analoge Synthesen beschrieben, von denen nachfolgend zwei Varianten beispielhaft gezeigt sind.

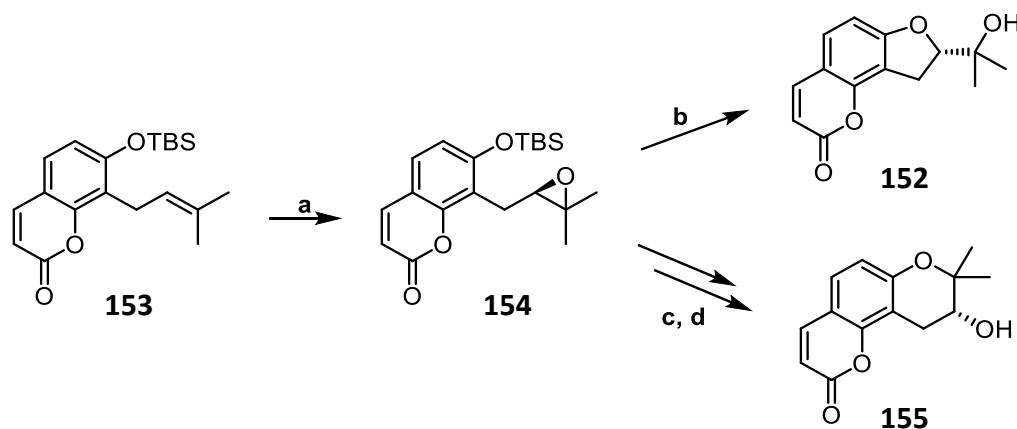
In der Synthese von Illicidion A und Illihendion A wurde von der Arbeitsgruppe um Yu eine ähnliche Synthesesequenz aus enantioselektiver Epoxidierung und anschließender intramolekularer Epoxidöffnung erfolgreich für die Darstellung des Intermediats **148** eingesetzt (Schema 46).¹⁰⁵ Durch die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe unter Verwendung von TBAF, wurde die Cyclisierung zum 5-Ring initiiert. Bei Verwendung desselben Reagenzes kam es in Anwesenheit eines Überschusses an Essigsäure zur 6-*exo-tet*-Cyclisierung, wodurch das Chromanol **151** dargestellt werden konnte. Bei dem von Yu

et al. verwendeten Substrat handelt es sich um eine elektronenreiche Verbindung, weshalb Essigsäure ausreichend azide ist, um die Bildung einer Phenolatzwischenstufe und damit die 5-*exo-tet*-Cyclisierung zu verhindern.



Schema 46: Synthese des Benzofurans **148** und des Chromanols **151** nach Yu.¹⁰⁵
 Reaktionsbedingungen: **a**: 30 mol% **118**, 4 mol% Bu₄NHSO₄, 1.4 Äq. KHSO₅, 5.8 Äq. K₂CO₃, MeCN/DMM (1:2), Puffer-Lösung (pH = 6), 0 °C, 24 h, 84 % **150** (80 %*ee*); **b**: 1.2 Äq. TBAF, THF, RT, 10 min, 90 % **148**; **c**: 1.2 Äq. TBAF, 3.0 Äq. AcOH, THF, 0 °C, 10 min, dann 1.0 Äq. TsOH·H₂O, 0 °C, 1 h, 83 % **151**.^a

Eine ähnliche Methode wurde von der Arbeitsgruppe um Hamada bei der Synthese von Angelmarin, Lomatin (**155**) und Decursinol (**3**) eingesetzt.



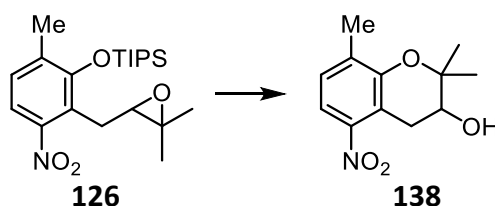
Schema 47: Synthese des Benzofurans **152** und Lomatins (**155**) nach Hamada.
 Reaktionsbedingungen: **a**: 15 mol% **127**, 4 mol% Bu₄NHSO₄, 1.6 Äq. KHSO₅, 2.4 Äq. K₂CO₃, MeCN/DMM (1:2), Puffer-Lösung (pH = 6), 0 °C, 23 h; **b**: 4.0 Äq. TBAF, THF, 0 °C, 30 min, 88 % **152** (97 %*ee*) über 2 Stufen; **c**: 2.0 Äq. KF, 2.2 Äq. 18-Krone-6, 2.0 Äq. TFA, THF, -40 °C, 19 h; **d**: 1.0 Äq. TsOH, PhMe, -50 °C, 22 h, 70 % **155** (96 %*ee*) über 2 Stufen ausgehend von Epoxid **154**.^b

Für die Darstellung des Benzofurans **152** als Zwischenstufe der Synthese von Angelmarin wurde wie bei der Methode der Arbeitsgruppe um Yu die Silylschutzgruppe durch

^a Für die Verbindungen **148** und **151** wurde von Yu *et al.* keine Enantiomerenüberschüsse angegeben.

^b Von Hamada *et al.* wurde keine Ausbeute für die Synthese des Epoxids **154** angegeben.

Verwendung von TBAF abgespaltet. Hingegen kam nach der Methode von Hamada bei der Darstellung des Lomatins (**155**) die deutlich azidere Trifluoressigsäure (TFA) zum Einsatz, um die Cyclisierung zum 6-Ring zu ermöglichen. Zudem mussten bei der Reaktion sehr niedrige Temperaturen sowie Kaliumfluorid als Entschützensreagenz gewählt werden, um eine Cyclisierung zum Benzofuran **152** zu verhindern. Diese im Vergleich zur Verbindung **150** von Yu *et al.* deutlich höhere Tendenz zum Furanschluss an diesem Substrat lässt sich durch die geringere Elektronendichte im aromatischen System erklären. Der Synthesevorschrift der Arbeitsgruppe um Yu¹⁰⁵ folgend, wurde zunächst versucht durch Verwendung von Essigsäure die 6-*exo-tet*-Cyclisierung zu ermöglichen.



Schema 48: Cyclisierung zu Nitrochromanol **138**.
Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 15.

Die von Yu beschriebene Methode führte jedoch ausschließlich zur 5-*exo-tet*-Cyclisierung und somit zu Benzofuran **124**, welches bereits aus der Synthese von Furoclausin-B (**42**) bekannt war (siehe Tabelle 15, Eintrag 1).

Tabelle 15: Versuche zur 6-*exo-tet*-Cyclisierung von Epoxid **126**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	100 mg	3.0 Äq. AcOH, THF, Ar, 0 °C, dann 1.2 Äq. TBAF (1 M in THF) zutropfen lassen, 10 min 0 °C, dann 1.0 Äq. TsOH·H ₂ O, 0 °C, 1 h	98 % 124
2	100 mg	2.0 Äq. KF, 2.0 Äq. 18-Krone-6, 3.0 Äq. TFA, THF, Ar, -40 °C über Nacht	Zersetzung
3	100 mg	HF·Pyridin-Komplex, THF, Ar, -78 °C, 1 h 10 min (kein Umsatz), dann erwärmen lassen auf RT (geringer Umsatz), dann RT über Nacht, dann 40 °C, 4 h	53 % 126
4	100 mg	3.0 Äq. TFA, THF, Ar, 1.5 Äq. TBAF (1 M in THF), -78 °C, 1 h, dann über Nacht auf RT kommen lassen	24 % 124
5	100 mg	1.2 Äq. SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, -20 °C, 10 min, dann 1.2 Äq. TBAF (1 M in THF), -20 °C, 20 min	kein Umsatz
6	100 mg	1.0 Äq. Sc(OTf) ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, RT, 3 h	kein Umsatz

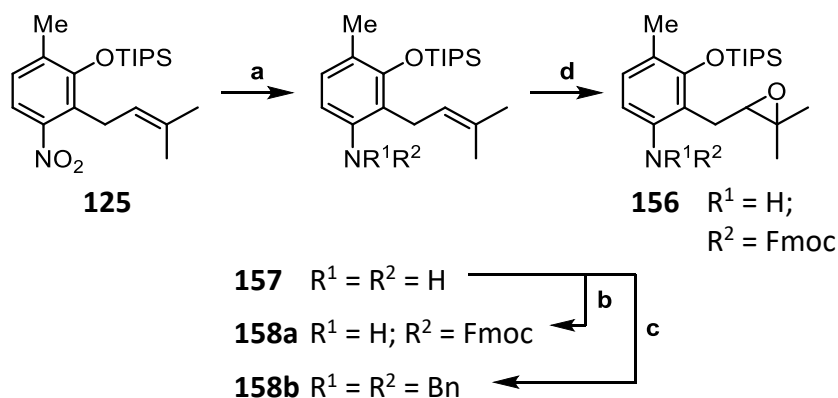
Weitere Versuche die 6-*exo-tet*-Cyclisierung zu ermöglichen umfassten die Umsetzung mit Kaliumfluorid und Trifluoressigsäure in Anwesenheit von Kronenether nach Hamada (Eintrag 2)¹⁰³ sowie die Verwendung von HF·Pyridin-Komplex (Eintrag 3), welches an sich bereits eine Brønsted-Säure darstellt, weshalb hier die Vermutung nahe lag, dass somit

keine Zugabe einer zusätzlichen Säure nötig war und die Cyclisierung im somit sauren Milieu zur Pyraneinheit führen sollte. Bei Ersterem kam es zu Zersetzung und bei Letzterem zeigte sich bei niedrigen Temperaturen kein Umsatz und bei Erhöhung der Temperatur ebenfalls Zersetzung. Beim Einsatz von TBAF in Anwesenheit von Trifluoressigsäure bei niedriger Temperatur konnte vorerst erneut kein Umsatz festgestellt werden und erst bei höheren Temperaturen erfolgte eine Reaktion, jedoch erneut zum unerwünschten Produkt **124** (Eintrag 4).

Grund für diese starke Tendenz zur 5-*exo-tet*-Cyclisierung ist vermutlich die durch die Nitrogruppe erhöhte Azidität der intermediär frei vorliegenden phenolischen Hydroxygruppe. Dies führt dazu, dass überwiegend das Phenolat gebildet wird, welches ein stärkeres Nucleophil darstellt. Durch die erhöhte Nucleophilie erfolgt rasch die Cyclisierung zum 5-Ring, da diese kinetisch begünstigt ist.

Es wurde zudem versucht die Öffnung des Epoxids unter Lewis-sauren Bedingungen durchzuführen, was jedoch ebenso erfolglos war (Eintrag 5). Desweiteren wurde die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe durch die Verwendung von Scandium(III)-triflat¹⁴³ getestet, welche jedoch zu keinem Umsatz führte (Eintrag 6).

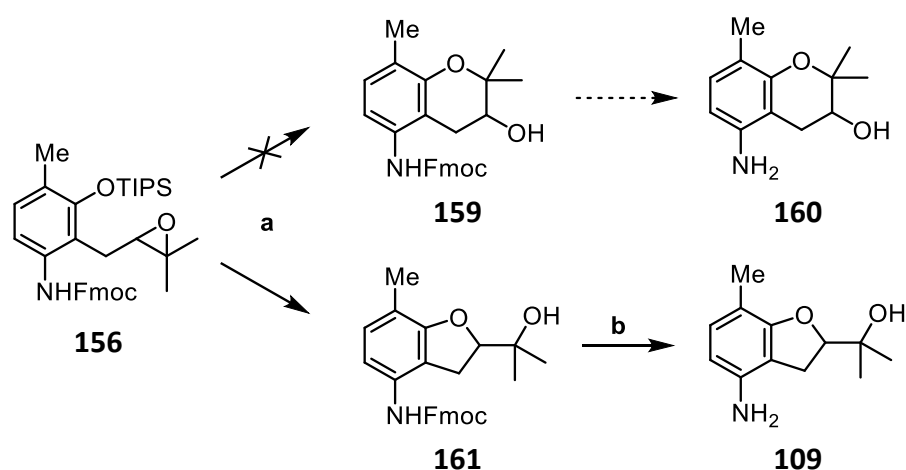
Um ein elektronenreicheres Substrat und damit eine weniger azide phenolische Hydroxygruppe einsetzen zu können, wurde die Hydrierung der Nitrogruppe zum Amin vorgezogen und eine Schutzgruppe am Stickstoffatom eingeführt (Schema 49). Die Schützung der Aminogruppe ist von Nöten, um eine ungewünschte 5-*exo-tet*-Cyclisierung durch intramolekularen Angriff des Stickstoffatoms am Epoxid zu verhindern.



Schema 49: Synthese des Epoxids **156**. Reaktionsbedingungen: **a**: 10 Äq. Fe-Pulver, AcOH, Luft, 40 °C, 3 h, 80 % **157**; **b**: 1.4 Äq. FmocCl, H₂O/THF/MeCN (1:1:1), Ar, 60 °C, 1 h, 100 % **158a**; **c**: 10 Äq. BnBr, 1 mol% KI, 10 Äq. K₂CO₃, H₂O/MeCN (1:1), Ar, RF über Nacht, 88 % **158b**; **d**: 1.2 Äq. *m*CPBA, 1.0 Äq. NaHCO₃, H₂O/CHCl₃, Luft, 0 °C, 4 h, 80 % **156**; **e**: siehe Tabelle 16

Die Reduktion des Nitrobenzols **125** gelang mit der Methode nach Béchamp¹⁴⁴ in 80 % Ausbeute. Versuche zur katalytischen Hydrierung mit Adams-Katalysator führten stets zu einem Gemisch des gewünschten Anilins **157** und einem Produkt, dessen Prenylgruppe zum Alkylrest hydriert war. Die Schützung der Aminogruppe mit

Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (FmocCl) konnte unter Standardbedingungen in quantitativer Ausbeute durchgeführt werden. Alternativ wurde zudem eine Benzylschützung des Anilins getestet. Diese erfolgte mit Benzylbromid unter Verwendung von Kaliumiodid als Katalysator ohne Optimierung der Reaktionsbedingungen in einer Ausbeute von 88 %. Jedoch gelang die Umsetzung des benzylgeschützten Anilins **158b** zum Epoxid nicht, da aufgrund einer Oxidation des Stickstoffatoms zum *N*-Oxid kein gewünschtes Produkt isoliert werden konnte. Die Reaktion des Fmoc-geschützten Anilins **158a** mit *m*CPBA ließ sich in einer guten Ausbeute von 80 % durchführen, sodass nun die 6-*exo-tet*-Cyclisierung zum Aminochromanol **159** untersucht werden konnte.



Schema 50: Cyclisierung des Epoxids **156**. Reaktionsbedingungen: **a**: siehe Tabelle 16; **b**: 8.8 Äq. Et₂NH, DMF, RT, 1.5 h, 77 % **109**.

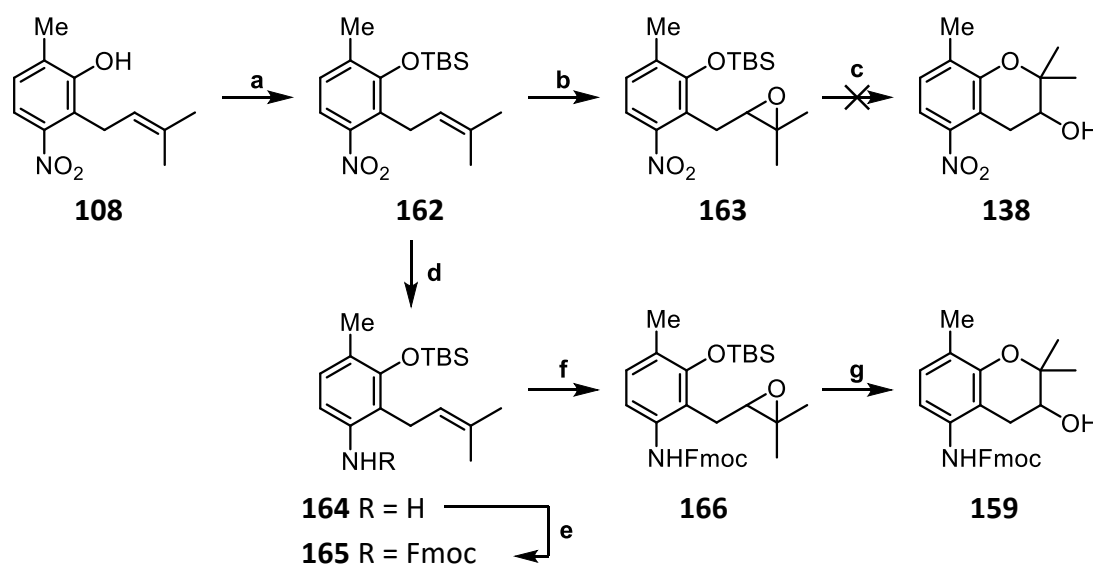
Da eine Unterscheidung der Cyclisierungsprodukte **159** und **161** anhand der NMR- und Massenspektren schwer möglich ist, wurde das Produkt erst nach einer Entschützung (siehe Schema 50) analytisch untersucht und die Daten mit denen von Benzofuran **109**, welches bereits aus der Synthese von Furoclausin-B (**42**) bekannt war, verglichen um die erhaltene Verbindung zu identifizieren.

Es zeigte sich schnell, dass auch dieser Syntheseweg nicht von Erfolg gekrönt war, da es bei einem zu hohen pH-Wert erneut zur unerwünschten 5-*exo-tet*-Cyclisierung kam (Tabelle 16, Eintrag 1). Grund dafür könnte eine Protonierung des Stickstoffatoms des Anilins **156** sein. Dies würde zur gleichen Problematik führen, welche ebenfalls bei der Cyclisierung von Verbindung **126** auftrat und an entsprechender Stelle bereits diskutiert wurde (siehe Seite 60).

Tabelle 16: Versuche zur 6-*exo-tet*-Cyclisierung von Epoxid **156**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	100 mg	3.0 Äq. AcOH, 1.2 Äq. TBAF (1 M in THF), THF, Ar, 0 °C, 10 min, dann 1 Äq. TsOH·H ₂ O, 0 °C, 1 h	65 % 161
2	100 mg	2.0 Äq. TFA, 2.2 Äq. 18-Krone-6, 6 Äq. KF, THF, Ar, -40 °C, dann Erwärmen lassen auf RT	kein Umsatz
3	100 mg	21 Äq. AcOH, 1.2 Äq. TBAF (1 M in THF), THF, Ar, 0 °C, 10 min, dann 1 Äq. TsOH·H ₂ O, 0 °C, 1 h	kein Umsatz
4	300 mg	1.2 Äq. TBAF (1 M in THF), AcOH/MeOH (1:1), Ar, 0 °C, 10 min, dann 1 Äq. TsOH·H ₂ O, 0 °C, 1 h	kein Umsatz

Im Falle von Anwesenheit zu starker (Eintrag 2) oder zu viel Säure (Einträge 3 und 4) konnte hingegen kein Umsatz erzielt werden. Ein Problem, welches Grund für die ausbleibende Reaktion bei vorangegangenen Versuchen sein könnte, ist die zu hohe Stabilität der TIPS-Schutzgruppe. Aus diesen Beobachtungen resultierte die Frage, ob die TIPS-Gruppe unter den getesteten sauren Bedingungen möglicherweise inert ist. Es wurde daher ein Wechsel der Schutzgruppe auf *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS) durchgeführt.



Schema 51: Versuche zur Synthese und Cyclisierung der TBS-geschützten Epoxyphenylphenole. Reaktionsbedingungen: **a**: 0.20 Äq. DMAP, 2.4 Äq. NEt₃, CH₂Cl₂, Ar, RT, 10 min, dann 1.3 Äq. TBSCl in CH₂Cl₂, RT, 1 h, 94 % **162**; **b**: 1.1 Äq. *m*CPBA, 1.0 Äq. NaHCO₃, Luft, 0 °C, 30 min, dann RT, 30 min, 89 % **163**; **c**: 3.0 Äq. TFA, 2.2 Äq. 18-Krone-6, 2 Äq. KF, THF, Ar, -40 °C über Nacht (kein Umsatz), dann RT über Nacht, 23 % **124**; **d**: 10 Äq. Fe-Pulver, AcOH, Luft, RT, 1 h, dann 40 °C, 4 h, 78 % **164**; **e**: 1.4 Äq. FmocCl, H₂O/THF/MeCN (1:1:1), Ar, 60 °C, 1.5 h, 99 % **165**; **f**: 1.2 Äq. *m*CPBA, 1.0 Äq. NaHCO₃, H₂O/CHCl₃, Luft, 0 °C, 4 h, 70 % **166**; **g**: siehe Tabelle 17.

Die Schützung von Nitrophenol **108** gelang nach Standardbedingungen mit TBSCl in 94 % Ausbeute (Schema 51, **a**)¹⁴⁵ und auch die darauffolgende Epoxidierung mit *m*CPBA konnte in einer guten Ausbeute von 89 % durchgeführt werden (**b**). Beim Versuch der 6-*exo-tet*-

Cyclisierung von Epoxid **163** zu Nitrochromanol **138 (c)** zeigte sich jedoch ein ähnliches Bild wie bei der analogen TIPS-geschützten Verbindung.

Unter niedrigen Temperaturen konnte erneut kein Umsatz verzeichnet werden und bei Erwärmen auf Raumtemperatur konnte nur Verbindung **124** und Zersetzung beobachtet werden (Schema 51, **c**).

Daraufhin wurde erneut der Weg über die vorgezogene Hydrierung mit anschließender Fmoc-Schätzung beschriftet (**d – g**). Die Béchamp-Reduktion der Nitrogruppe gelang in 78% Ausbeute und die anschließende Schätzung des entstandenen Amins **164** konnte in nahezu quantitativer Ausbeute durchgeführt werden. Epoxidierung des geschützten Prenylanilins **165** lieferte Epoxid **166** in 70% Ausbeute.

Tabelle 17: Versuche zur Cyclisierung der Verbindung **166**.

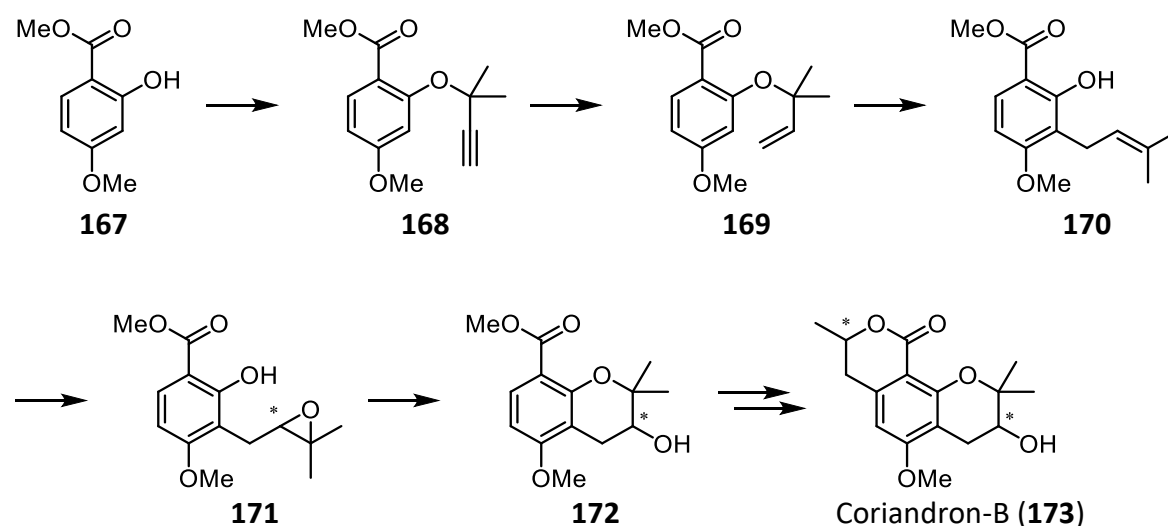
Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	100 mg	2.0 Äq. TFA, 2.2 Äq. 18-Krone-6, 2.0 Äq. KF, THF, Ar, –40 °C über Nacht, dann erwärmen lassen auf 0 °C	kein Umsatz
2	100 mg	2.0 Äq. TFA, 2.2 Äq. 18-Krone-6, 2.0 Äq. KF (in THF suspendiert), THF, Ar, –40 °C über Nacht, dann erwärmen lassen auf 0 °C (kein Umsatz), dann 1.0 Äq. TBAF (1 M in THF)	15 % 161
3	100 mg	2.0 Äq. TFA, 2.2 Äq. 18-Krone-6, 2.0 Äq. KF (in THF suspendiert), THF, Ar, RT über Nacht	Zersetzung

Die 6-*exo-tet*-Cyclisierung von Epoxid **166** war jedoch nicht möglich und führte erneut entweder zu keinem Umsatz (Tabelle 17, Eintrag 1), zu 5-*exo-tet*-Cyclisierung (Eintrag 2) oder zu Zersetzung (Eintrag 3).

7.3.2 Versuche zur Synthese einer gemeinsamen Vorstufe von Clausin-T (43), Clauszolin E (45) und Guillauminin-B (44) ausgehend von Methoxysalicylat 167

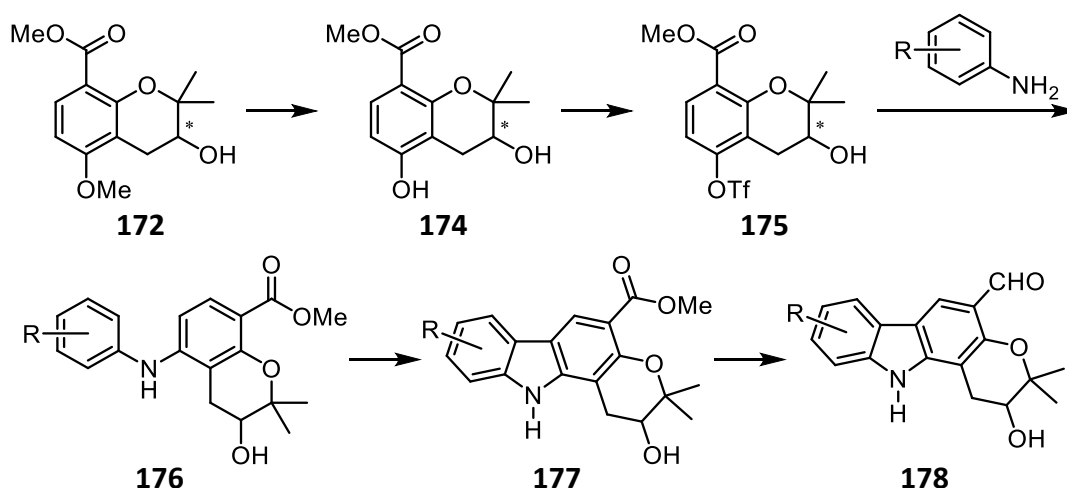
Aufgrund der bisherigen Ergebnisse zur erfolglosen 6-*exo-tet*-Cyclisierung wurde daher von der ursprünglichen Syntheseroute unter Verwendung eines gemeinsamen Intermediats mit Furoclausin-B (42) Abstand genommen. Die Arbeitsgruppe um Li publizierte 2013 die enantioselektive Totalsynthese von Coriandron-B (173) (siehe Schema 52). Bei dieser Synthese verwendeten sie analog der zuvor in dieser Arbeit beschriebenen Strategie eine Sequenz aus Propargylierung, katalytischer Hydrierung und Claisen-Umlagerung, um zum prenylierten Salicylsäuremethylester 170 zu gelangen. Durch Shi-Epoxidierung der Prenylgruppe und anschließende 6-*exo-tet*-Cyclisierung konnten sie das Stereozentrum am Chromanol 172 erfolgreich einführen.

Diese Ergebnisse der Gruppe um Li inspirierten die Entwicklung einer Syntheseroute über das Intermediat 172, welches ein ähnliches Substitutionsmuster wie die zuvor angestrebte Zwischenverbindung 138 aufweist.¹⁰⁴



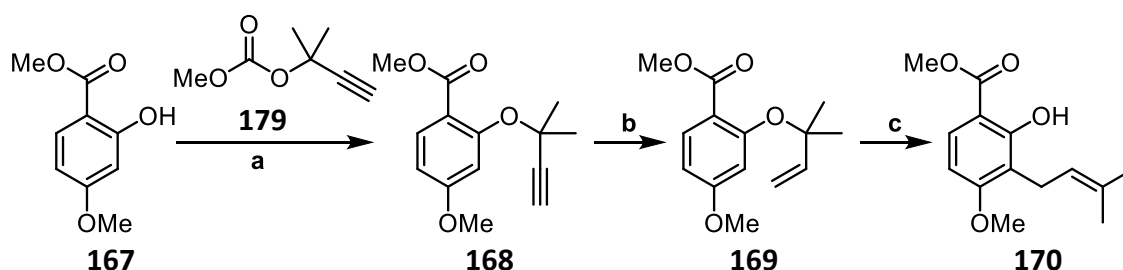
Schema 52: Synthese von Coriandron-B (173) nach Li *et al.*¹⁰⁴

Das Chromanol 172 könnte als eine gemeinsame Zwischenstufe in der Synthese von Clausin-T (43), Clauszolin E (45) und Guillauminin-B (44) genutzt werden, da nach einer Methyletherspaltung und anschließender Umsetzung des entstandenen Phenols 174 zum Triflat 175 ein geeignetes Edukt für die Buchwald–Hartwig-Kupplung zu einem Diarylamin der allgemeinen Struktur 176 bereit steht. Dieses könnte anschließend mittels oxidativer Cyclisierung und Reduktion der Esterfunktionalität zum jeweiligen Naturstoff umgesetzt werden (Schema 53).



Schema 53: Synthesepfad für Naturstoffe der allgemeinen Struktur **178** (Clausin-T (**43**), Clauszolin E (**45**) und Guillauminin-B (**44**)) ausgehend vom gemeinsamen Vorläufer Chromanol (**172**).

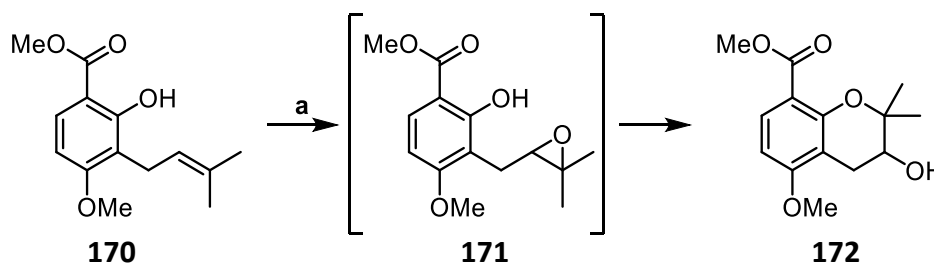
Die Synthese des Intermediats **170** über die von Li publizierte Methode konnte nach geringfügiger Anpassung der Bedingungen weitestgehend reproduziert werden. Das für die Propargylierung des Methylsalicylats **167** benötigte Propargylcarbonat **179** konnte über eine bekannte Methode nach Hesse in 93 % Ausbeute hergestellt werden.¹⁴⁶



Schema 54: Synthese von Intermediat **170** nach der von Li *et al.* verwendeten Methode. Reaktionsbedingungen: **a**: 1.6 Äq. **179**, 0.8 mol% $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MeCN, 0 °C, 15 min, dann 1.3 Äq. DBU, 1 h, 0 °C, dann 6 h, 38 °C, Ar durchleiten, 68 % **168**; **b**: 10 wt% Lindlar-Kat., 1 atm H_2 , EtOAc, RT, 1 h, 91 % **169**; **c**: DMF, Ar, 120 °C, 6 h, 93 % **170**.

Die Synthese des Propargylethers **168** konnte zu Beginn nur mit unbefriedigender Ausbeute durchgeführt werden. Durch Einleiten eines Argonstroms in die Reaktionsmischung gelang es jedoch, die Ausbeute auf 68% zu steigern. Die Theorie hinter dieser Verbesserung ist, das bei der Decarboxylierung des Propargylcarbonats entstehende Kohlenstoffdioxid abzuführen und dadurch eine Verschiebung des Gleichgewichtes in der Reaktionsmischung zu erzeugen. Für die Synthese des *tert*-Prenylethers **169** wurde auf eine Variation der von Li verwendeten Vorschrift gesetzt. Hierbei wurde anstelle von Palladium auf BaSO_4 ein klassischer Lindlar-Katalysator verwendet. Zudem konnte dieser Reaktion nicht direkt die Umlagerung zum

Prenylsalicylat **170** angeschlossen werden, wie in der Vorschrift von Li beschrieben. Einsatz des Rohproduktes aus der katalytischen Hydrierung in der sich anschließenden Umlagerung hatte stets einen hohen Grad an Zersetzung zur Folge, weshalb die Stufen einzeln mit jeweiliger säulenchromatographischer Reinigung durchgeführt wurden. Dies beeinträchtigte die erreichte Ausbeute jedoch nicht. Es ist zu erwähnen, dass die Zwischenprodukte **168** und **169** bei Lagerung bei Raumtemperatur zur Etherspaltung neigen, was nach einiger Zeit dazu führt, dass Edukt **167** wieder freigesetzt wird. Zu erklären ist dies durch die hohe Stabilität des freiwerdenden tertiären Carbeniumions und die Mesomeriestabilisierung des Anions von Salicylsäurederivat **167**. Jene Form der Zersetzung kann durch Lagerung im Kühlschrank auf ein Minimum verringert werden. Nach erfolgreicher Synthese des prenylierten Salicylsäureesters **170** sollte nun die Synthese des von der Arbeitsgruppe um Li beschriebenen Epoxids **171** erfolgen. Vorerst sollte die Synthese jedoch racemisch durchgeführt werden, um bei der Erprobung der folgenden Stufen die Verschwendung aufwendig zu synthetisierender Katalysatoren zu vermeiden.

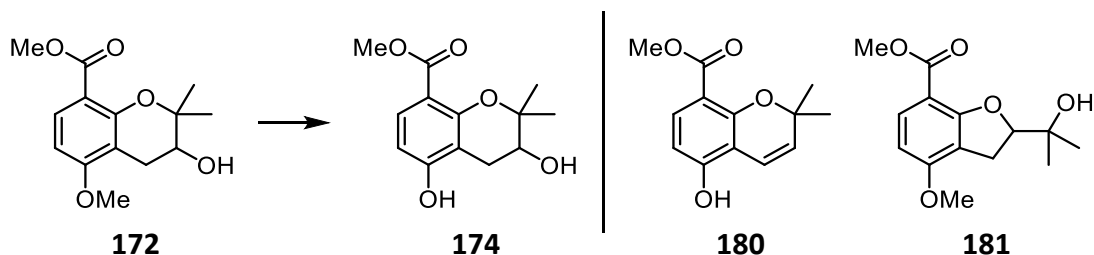


Schema 55: Synthese von Chromanol **172**. Reaktionsbedingungen: **a**: 1.2 Äq. *m*CPBA, 1.0 Äq. NaHCO₃ (0.5 M in H₂O), CHCl₃, Luft, 0 °C, 3 h, 60 % **172**.

Bei dem Versuch der racemischen Synthese zeigte sich jedoch, dass durch Verwendung von *m*CPBA eine spontane 6-*exo-tet*-Cyclisierung zum Methoxychromanol **172** erfolgte (Schema 55). Da die Verbindung **172** das Produkt der nachfolgenden Umsetzung darstellt, wurde von Versuchen zur Unterdrückung der Cyclisierung abgesehen.

Bemerkenswert ist hier, dass im Falle des Epoxids **171** die 6-*exo-tet*-Cyclisierung im Gegensatz zur 5-*exo-tet*-Cyclisierung präferiert ist. Zu begründen ist dies durch einen Blick auf die pK_S-Werte der Salicylsäure sowie des *m*-Nitrophenols. Salicylsäure und *m*-Nitrophenol dienen hier als Modellverbindungen, da sie in der Struktur den verwendeten Substraten ähneln und ihre pK_S-Werte bekannt sind. Es muss jedoch beachtet werden, dass sich diese pK_S-Werte auf Wasser beziehen, weshalb es sich nur um ein Modell zur Verdeutlichung der Elektronendichteverteilung in den Molekülen eignet. Der pK_S-Wert von Salicylsäure liegt bei 12.38 für das phenolische Proton.¹⁴⁷ Im Gegensatz dazu hat *m*-Nitrophenol einen pK_S-Wert von 8.38.¹⁴⁷ Obwohl es sich sowohl bei der Estergruppe als

auch bei der Nitrogruppe um Substituenten mit einem –M-Effekt handelt, ist das *m*-Nitrophenol deutlich leichter deprotonierbar als die Salicylsäure. Die Erklärung dafür ist die stabilisierende Wirkung der sich zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und dem phenolischen Proton ausbildenden Wasserstoffbrückenbindung. Diese verringert die Azidität der Salicylsäure erheblich, weshalb eine kinetisch gelenkte Cyclisierung zum 6-Ring bevorzugt erfolgt (siehe Diskussion zum Mechanismus der Epoxidöffnung, S. 58).



Schema 56: Versuche zur Synthese von Hydroxychromanol **174** und Nebenprodukte der Syntheseveruche Chromen **180** und Benzofuran **181**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 18.

Um eine mit der Buchwald–Hartwig-Reaktion kompatible Abgangsgruppe zu schaffen, muss der Methylether des Methoxychromanols **172** gespalten werden. Die Methyletherspaltung gelang nach Standardbedingungen mit Bortribromid nicht (Eintrag 1, Tabelle 18).^{93,108} Laut der Reaktionsüberwachung mit ESI-MS wurde das gewünschte Produkt **174** nicht gebildet, da es bevorzugt unter Eliminierung der sekundären Hydroxygruppe von Chromanol **172** zur Bildung von Chromen **180** kam.

Tabelle 18: Versuche zur Methyletherspaltung von **172**.

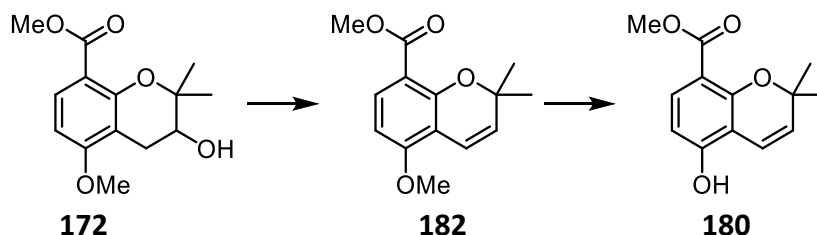
Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	50 mg	1.1 Äq. BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, 0 °C, 10 min, dann 2 h RT	10.9 mg Gemisch*
2	100 mg	1.1 Äq. BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, 0 °C, 10 min, dann 2 h RT, Filtration über Kieselgel	2 unbekannte Fraktionen*
3	100 mg	1.1 Äq. BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, –78 °C, 1 h, dann über 2 h auf –20 °C	38.7 mg ?*
4	100 mg	1.5 Äq. TMSCl, 2.0 Äq. NaI, MeCN, 10 min RT dann 70 °C über Nacht	68% 181

*laut ESI-MS während der Reaktion **180** und **182** enthalten, kein **174**

Um auszuschließen, dass das vermutlich sehr polare Chromanol **174** nicht bei der säulenchromatographischen Reinigung verloren ging, wurde der Versuch unter Änderung der Aufarbeitung wiederholt (Eintrag 2). Dabei wurde das erhaltene Rohprodukt nicht einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen, sondern zuerst mit einer Mischung aus gleichen Teilen *iso*-Hexan und Ethylacetat über ein kurzes Pad aus Kieselgel filtriert und anschließend unter Elution einer weiteren Fraktion mit reinem Ethylacetat

gespült. Jedoch konnte auch in diesem Fall nicht das gewünschte Produkt **174** erhalten werden.

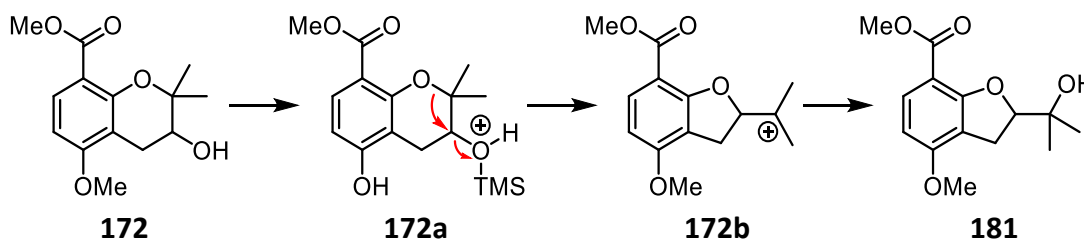
Eine Erniedrigung der Temperatur und anschließendes Erwärmen unter Reaktionskontrolle durch ESI-MS sollte Aufschluss darüber geben, ob es möglich ist, eine Reaktionstemperatur zu finden, bei der die Methyletherspaltung bereits abläuft, die konkurrierende Eliminierung jedoch nicht (Eintrag 3). Dies wäre möglich, wenn die Aktivierungsenergie der Methyletherspaltung geringer wäre als die der Eliminierung. Es zeigte sich jedoch, dass dies nicht der Fall ist.



Schema 57: Reaktionsabfolge beim Versuch der Methyletherspaltung an **172**.

Daraus folgt die in Schema 57 gezeigte Reaktionsfolge, welche durch die Anwesenheit der Chromene **182** und **180** in Abwesenheit des Chromanols **174** begründet ist. Dies zeigt, dass die Eliminierung unter Vergrößerung des π -Systems vermutlich eine niedrigere Aktivierungsenergie als die Spaltung des Methylethers hat. Der Methylether wird folglich erst nach Ablauf der Eliminierung zu Chromen **182** gespalten.

Die Verwendung einer alternativen Methode mit *in situ* gebildetem TMSI führte ebenso wenig zum Erfolg (Eintrag 4).¹⁴⁸ Stattdessen konnte ausschließlich das Umlagerungsprodukt **181** isoliert werden.

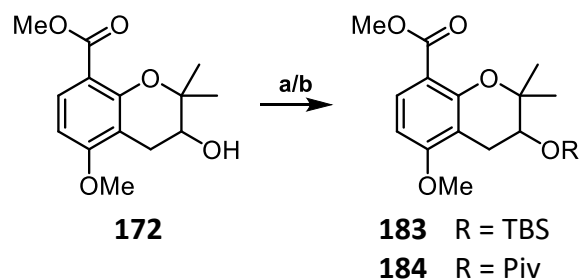


Schema 58: Mechanismusbetrachtung der Ringkontraktion zu Nebenprodukt **181**.

Eine mögliche Erklärung dieser Ringkontraktion ist in Schema 58 dargestellt. Durch einen nucleophilen Angriff des Chromanols **172** am *in situ* gebildeten TMSI kommt es zur Bildung einer guten Fluchtgruppe in Form von Trimethylsilanol. Eine positive Ladung in der 3-Position des Chromanringsystems ist aufgrund des sekundären Charakters dieses Kohlenstoffatoms ungünstig. Daher erfolgt eine Stabilisierung durch die Wanderung des Sauerstoffatoms, wobei Trimethylsilanol konzertiert abgespalten wird. Das entstehende

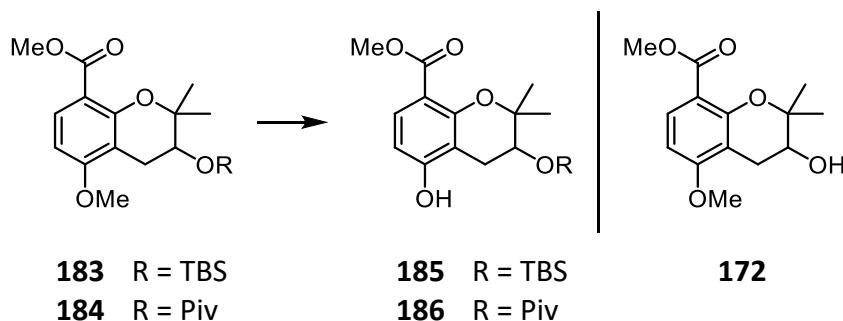
tertiäre Carbeniumion **172b** ist gut stabilisiert und wird anschließend zu Benzofuran **181** hydrolysiert.

Um eine Eliminierung oder Ringkontraktion während der Methyletherspaltung zu verhindern, sollte eine Schutzgruppe an der sekundären Hydroxygruppe eingeführt werden. Dafür wurde sowohl die TBS- als auch die Pivaloylgruppe getestet. Unter Standardbedingungen^{66,148,149} konnten die geschützten Chromanole **183** und **184** in 68 und 77% dargestellt werden.



Schema 59: Versuche zur Schützung des Chromanols **172**. Reaktionsbedingungen: a: 2.5 Äq. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 1.5 Äq. TBSOTf in CH₂Cl₂ über 45 min, dann 30 min -78 °C, 68 % **183**; b: 1.5 Äq. PivCl, 3.0 Äq. NEt₃, 3 mol% DMAP, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 77 % **184**.

Für die Methyletherspaltung des geschützten Chromanols **183** wurden zuerst die Standardbedingungen unter Verwendung von Bortribromid eingesetzt (Eintrag 1, Tabelle 19).^{93,108} Bei 0 °C führte diese jedoch nur zu Zersetzung.



Schema 60: Versuche zur Methyletherspaltung der geschützten Chromanole **183** und **184**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 19.

Eine Verringerung der Temperatur auf -78 °C führte hingegen zu keinem Umsatz (Eintrag 2), weshalb eine Temperatur von -50 °C für die Reaktion gewählt wurde (Eintrag 3). Bei dieser Temperatur war der Umsatz äußerst gering, zusätzlich konnte das gewünschte Produkt im ESI-MS nicht beobachtet werden. Bei Verwendung der bereits an Chromanol **172** getesteten Methode mit *in situ* gebildetem TMSI¹⁴⁸ konnte zwar die Molekülmasse des gewünschten Produkts **185** im ESI-MS beobachtet werden, jedoch war der Umsatz so gering, dass die Verbindung **185** nicht isoliert werden konnte (Eintrag 4). Auch eine Reaktion unter Verwendung der vierfachen Menge an TMSCl und NaI führte zu keinem besseren Ergebnis (Eintrag 5).

Tabelle 19: Versuche zur Methyletherspaltung der geschützten Chromanole **183** und **184**.

Eintrag	Ansatz	R =	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	100 mg	TBS	1.1 Äq. BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, 0 °C, 10 min, dann 2 h RT	Zersetzung
2	90 mg	TBS	1.1 Äq. BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, -78 °C, 2 h	kein Umsatz
3	90 mg	TBS	1.1 Äq. BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, -50 °C, 2 h	geringer Umsatz, kein 185 *
4	50 mg	TBS	1.5 Äq. TMSCl, 2.0 Äq. NaI, MeCN, Ar, RT, 10 min, dann 70 °C über Nacht	kaum Umsatz, 185 *
5	50 mg	TBS	6.0 Äq. TMSCl, 8.0 Äq. NaI, MeCN, Ar, RT, 10 min, dann 70 °C über Nacht	Zersetzung
6	50 mg	TBS	3.0 Äq. AlCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, 0 °C, 1 h, dann RT über Nacht	180 & 172 *
7	20 mg	Piv	3.0 Äq. AlCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , Ar, 0 °C, 1 h, dann RT über Nacht	180 *

* Detektion durch ESI-MS während der Reaktion

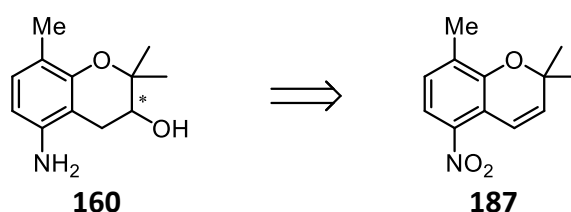
Da beide vorher getesteten Methoden nicht zum Ziel führten, wurde eine weitere Herangehensweise unter Verwendung von Aluminiumtrichlorid eingesetzt (Eintrag 6).¹⁵⁰ Bei dieser Methode kam es zu einem hohen Umsatz und im ESI-MS konnte die gewünschte Methyletherspaltung beobachtet werden. Jedoch führte auch diese Methode zur Eliminierung im Pyranring unter Bildung des Hydroxychromens **180**. Des Weiteren wurde eine Abspaltung der Schutzgruppe unter diesen Bedingungen beobachtet, wodurch vermutlich die darauffolgende Eliminierung zum Hydroxychromen **180** ermöglicht wurde. Daher erschien ein Wechsel der Schutzgruppe sinnvoll (Eintrag 7). Mit dem Pivalinsäureester **184** konnte jedoch nur das bereits bekannte Chromen **180** beobachtet werden.

Einen Grund für die großen Schwierigkeiten bei der Methyletherspaltung könnte der in *para*-Position befindliche Estersubstituent darstellen. Die Methoxygruppe kann durch dieses Substitutionsmuster als doppelt vinyloger Ester aufgefasst werden, was zu einer deutlichen Stabilisierung dieser unter Lewis-sauren Bedingungen führen könnte.

Aufgrund der erheblichen Probleme mit unerwünschten Nebenreaktionen in Form von Eliminierung wurden die Bemühungen zur Realisierung einer biomimetischen Synthese eines Chromanol-Synthesebausteins für die Darstellung von Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clauszolin E (**45**) fallen gelassen.

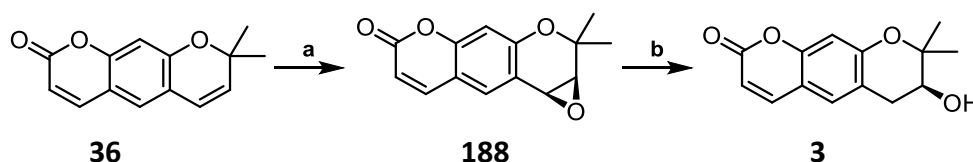
7.3.3 Versuche zur Synthese einer gemeinsamen Vorstufe von Clausin-T (43), Guillauminin-B (44) und Clauszolin E (45) ausgehend von 2,2,8-Trimethyl-5-nitro-2H-chromen

Nachdem sich die biomimetische Synthese in den vorangegangenen Versuchen als problematisch darstellte, wurde die Synthese ausgehend von dem Nitrochromen **187** verfolgt. Diese durch eine Umlagerung des aus der Synthese von Furoclausin-B (**42**) bekannten Propargylethers **116** (siehe Abschnitt 6.4.2) zugängliche Verbindung **187** ist zum Beispiel aus der Synthese von Euchrestifolin und Girinimbin bekannt.^{99,151,152}



Schema 61: Retrosynthetische Betrachtungen zur Darstellung des Aminochromanols **160**.

Das Aminochromanol **160** könnte durch Epoxidierung der *cis*-Doppelbindung am Nitrochromen **187**, anschließende Epoxidöffnung und schlussendlich Hydrierung der Nitrogruppe erfolgen. Ähnliche Reaktionssequenzen aus Epoxidierung und Reduktion des resultierenden Oxirans wurden in der Vergangenheit schon häufiger zur Synthese von 2,2-Dimethylchromanolen eingesetzt.^{153–156}



Schema 62: Ausschnitt aus der Synthese von (+)-Decursinol (**3**) nach Jun.¹⁵⁵ Reaktionsbedingungen: **a**: Jacobsen-Kat. ((*S,S*)-Salen-Mn(III), **189**), $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -Puffer/MeCN, 1,1,1-Trifluoracetone, KHSO_5 , NaHCO_3 , 0 °C, 83 % **188**; **b**: NaBH_3CN , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, THF, RT, 93 % **3**.

Exemplarisch für eine solche Strategie sei hier die Synthese von (+)-Decursinol nach Jun gezeigt, bei welcher eine solche Reaktionsfolge eingesetzt wurde (Schema 62). Analog dieser Strategie könnte der Aufbau des Stereozentrums auch bei dem hier vorliegenden Substrat **187** erfolgen. Die Methode wird weiterhin dadurch attraktiv, dass von der Arbeitsgruppe um Jun der gut zugängliche Jacobsen-Katalysator (**189**) verwendet wurde, der zudem in beiden enantiomeren Konfigurationen kommerziell erhältlich ist. Bemerkenswert ist außerdem die vollständige Regioselektivität der Epoxidöffnung durch Bortrifluorid-Diethyletherat und Natriumcyanoborhydrid.

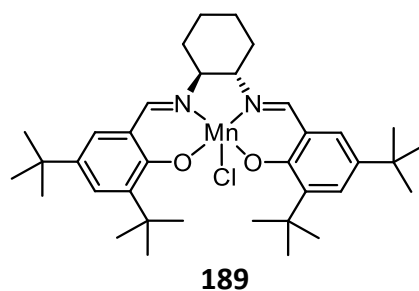
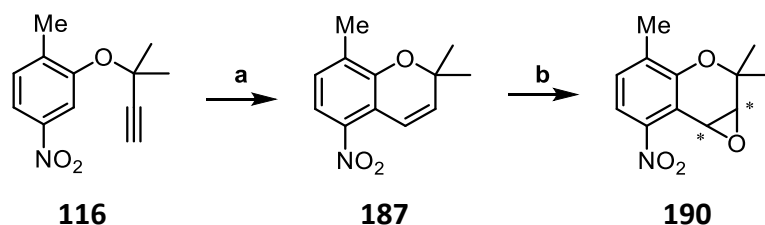


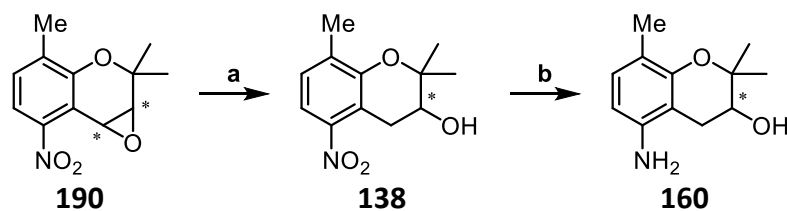
Abbildung 22: Kommerziell erhältlicher (S,S)-Salen-Mangan-Komplex nach Jacobsen.

Der Propargylether **116** wurde entsprechend der bei der Darstellung von Furoclausin-B (**42**) beschriebenen Methode synthetisiert (siehe Abschnitt 6.4.3). Die Synthese von Nitrochromen **187** erfolgte analog der Vorschrift von Hofmann bei der Synthese von Girinimbin (**14**).⁹⁰ Dabei konnte das Nitrochromen **187** durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung und anschließenden [1,5]-H-Shift in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.¹⁵⁷ Die anschließende Epoxidierung lieferte das stabile Oxirenochromen **rac-190** in einer Ausbeute von 82 %, wobei noch 9 % des unumgesetzten Edukts **187** reisoliert werden konnten. Die Stabilisierung des Epoxides resultiert vermutlich aus dem elektronenziehenden Effekt der Nitrogruppe (für eine Diskussion der Stabilität von Epoxiden dieses Typs, siehe S. 91). Da vorerst nur eine Erprobung der Syntheseroute ungeachtet der enantioselektiven Synthese erfolgen sollte, sei hier nur die Durchführung der Synthese mit *m*CPBA vorgestellt (für die enantioselektive Epoxidierung von Chromen **187** siehe Abschnitt 7.3.4).



Schema 63: Synthese von Oxirenochromen **190**. Reaktionsbedingungen: **a**: Xylen, 140 °C, Ar, 18 h, 93 % **187**; **b**: 1.1 Äq. *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, dann 12 h, 24 °C, 82 % **rac-190**.

Die regioselektive Öffnung des Epoxids durch Natriumcyanoborhydrid erfolgte in quantitativer Ausbeute. Bortrifluoriddiethyletherat dient hier vermutlich als Lewis-Säure und führt zur Bildung einer guten intramolekularen Abgangsgruppe, wodurch die Übertragung eines Hydrids als nucleophile Substitution erfolgen kann. An diesem Produkt kann jedoch nicht evaluiert werden, ob es sich um einen S_N1- oder einen S_N2-Mechanismus handelt. Zu der Aufklärung dieser mechanistischen Fragestellung könnte in weiterführenden Arbeiten ein Deuterierungsexperiment Aufschluss geben.



Schema 64: Synthese des Aminochromanols **160**. Reaktionsbedingungen: **a**: 1.2 Äq. NaBH_3CN , 1.0 Äq. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, THF, Ar, 0 °C, dann 30 °C über Nacht, 100 % **rac-138**; **b**: 20 wt% Pd/C (10 %), 1 atm H_2 , EtOAc, 22 °C, 3 d, 98 % **rac-160**.

Um die Regioselektivität der Epoxidöffnung sicher aufzuklären, wurden 2D-NMR-Experimente durchgeführt (siehe Abbildung 23). Im HMBC-Spektrum lassen sich die Wechselwirkungen zwischen dem Hydroxyproton und den Kohlenstoffatomen in 2- (Signal a), 3- (Signal c) und 4-Position (Signal b) deutlich erkennen. Zudem ist auch die Wechselwirkung des Protons am C3-Kohlenstoffatom zu den beiden Methylgruppen, welche am C2-Kohlenstoffatom gebunden sind, zu sehen (siehe Abbildung 24 und Abbildung 23). Diese Signale verifizieren eindeutig die korrekte Zuordnung des Regioisomers, da im Falle einer Substitution durch die Hydroxygruppe in 4-Position die Signale a, e und d nicht detektierbar sein sollten.

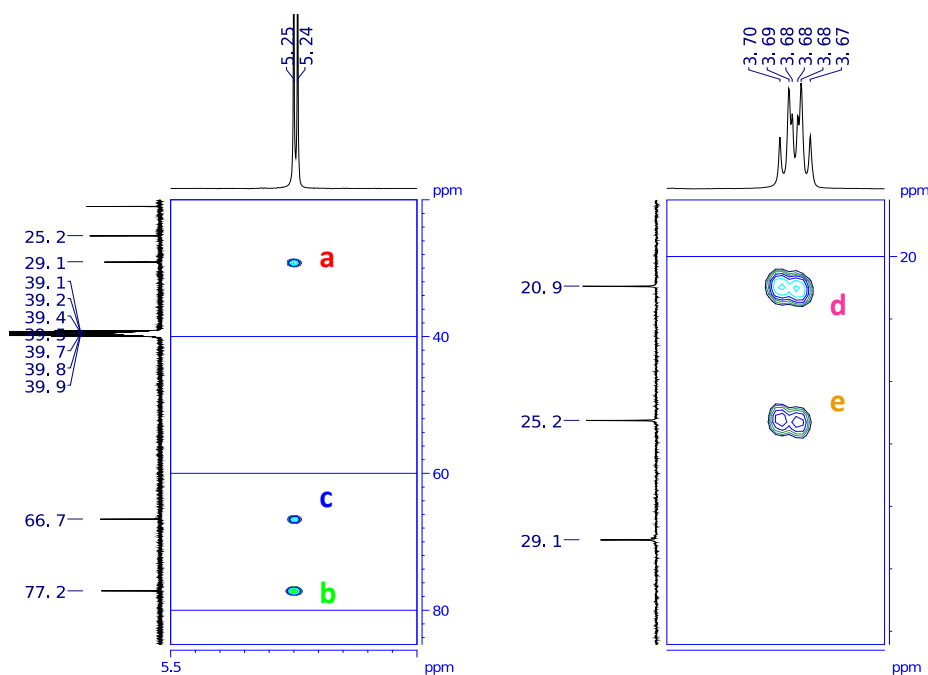


Abbildung 23: Relevante Signale aus dem 2D-NMR-Spektrum (HMBC) von Nitrochromanol **rac-138**.

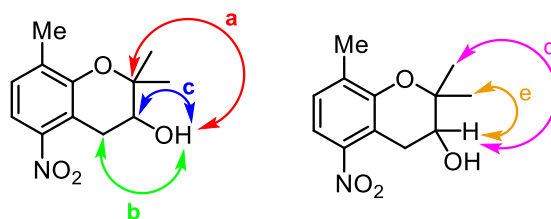


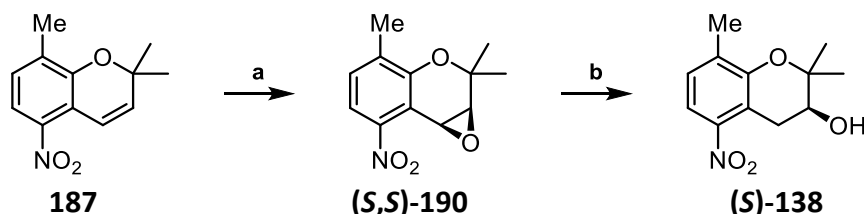
Abbildung 24: Zuweisung der Wechselwirkungen im HMBC-Spektrum zu den einzelnen Atomen von Chromanol *rac*-138.

Das Nitrochromanol *rac*-138 wurde anschließend in einer katalytischen Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle weiter umgesetzt (Schema 64). Die Reaktion lieferte das Aminochromanol *rac*-160 in exzellenter Ausbeute, ohne dass eine säulenchromatographische Reinigung nötig war.

Die racemische Synthese der gemeinsamen Schlüsselverbindung **160** der Naturstoffe Guillauminin-B (**44**), Clausin-T (**43**) und Clauszolin E (**45**) konnte somit über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 73 % realisiert werden.

7.3.4 Enantioselektive Synthese des Nitrochromanols **138**

Für spätere Versuche zur enantioselektiven Synthese der Naturstoffe **43**, **44** und **45** wurde nachfolgend die enantioselektive Epoxidierung des Nitrochromens **187** unter Verwendung des chiralen Jacobsen-Katalysators **189** getestet.



Schema 65: Enantioselektive Synthese des Nitrochromanols **138**. Reaktionsbedingungen: **a**: 4.1 mol% **189**, 3.4 mol% $n\text{BuNH}_2\text{SO}_4$, 1.4 Äq. 1,1,1-Trifluoracetone, 3.7 Äq. KHSO_5 , 8.1 Äq. NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -Puffer, MeCN, Luft, 0 °C, 1.5 h, 88 % **(S,S)-190**; **b**: 1.2 Äq. NaBH_3CN , 1.0 Äq. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, THF, Ar, 0 °C, dann 22 °C, über Nacht, 95 % **(S)-138** (81 % ee).

Dabei konnte die enantioselektive Methode nach Jun erfolgreich auf das Nitrochromen **187** übertragen werden.¹⁵⁵ Aus Erfahrungen bei der Synthese von Furoclausin-B (**42**) bezüglich der Enantiomerentrennung von Epoxiden, wurde auf chirale HPLC bei Oxirenochromen **(S,S)-190** verzichtet und erst nach der Epoxidöffnung zu Nitrochromanol **(S)-138** der Enantiomerenüberschuss bestimmt. Dies hat zudem auch den Vorteil, dass etwaige Isomerisierung bei der Epoxidöffnung ebenfalls erfasst wird. Die Epoxidöffnung konnte ebenfalls nach der Methode von Jun in exzellenter Ausbeute durchgeführt werden. Der Enantiomerenüberschuss war mit 81% zufriedenstellend, zeigt aber Potential für die Erprobung weiterer chiraler Katalysatoren in zukünftigen Forschungsarbeiten zu diesem Thema. Ein weiteres Problem ist die Trennung der Enantiomere, bei der keine Basislinientrennung erreicht werden konnte (Abbildung 25). Jedoch hatte das Unterschussenantiomer auch in diesem Fall eine niedrigere Retentionszeit als die Überschusskomponente, was wiederum dazu führte, dass in der Trennung der enantiomerenangereicherten Probe das Unterschussenantiomer verhältnismäßig gut abgetrennt werden konnte. Es muss angemerkt werden, dass die absolute Konfiguration hier nur unter Vorbehalt angenommen wird und auf den Ergebnissen von Jun beruht. Bei der Epoxidierung von Xanthyletin (**36**) mit dem identischen Katalysator wurde diese Konfiguration erhalten, daher lässt sich für die hier gezeigte Reaktion ebenfalls die (S)-konfigurierte Verbindung **(S)-138** als Produkt vermuten.

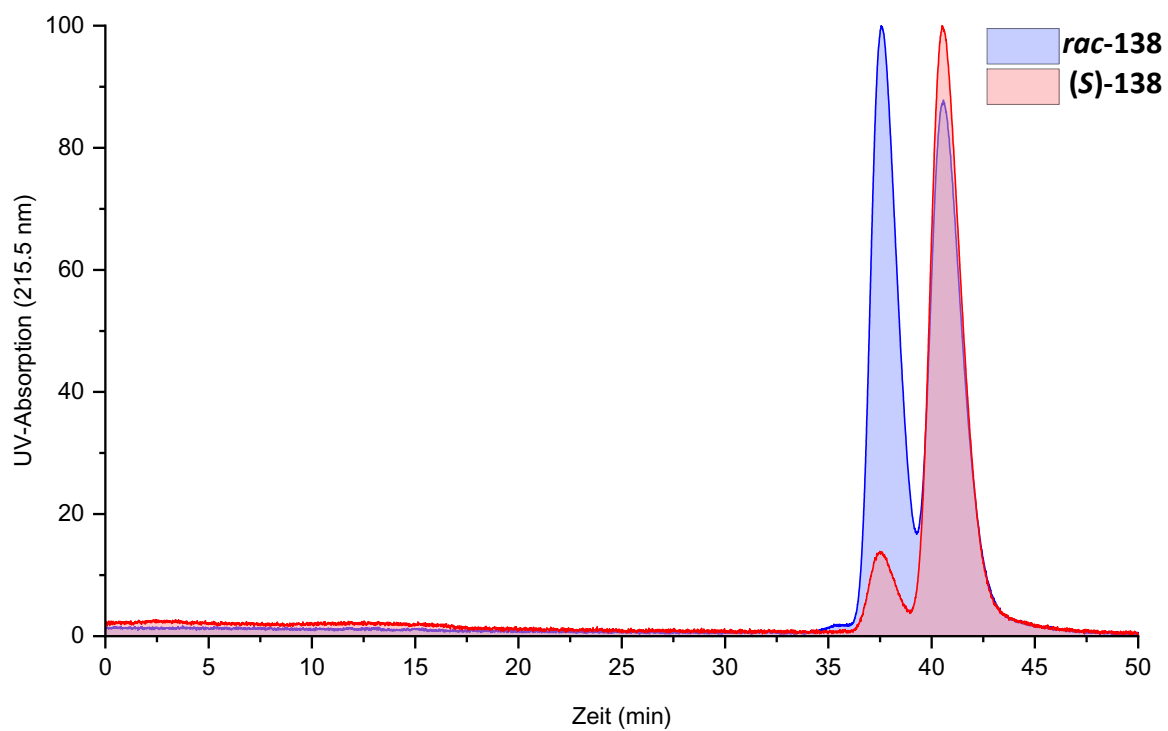
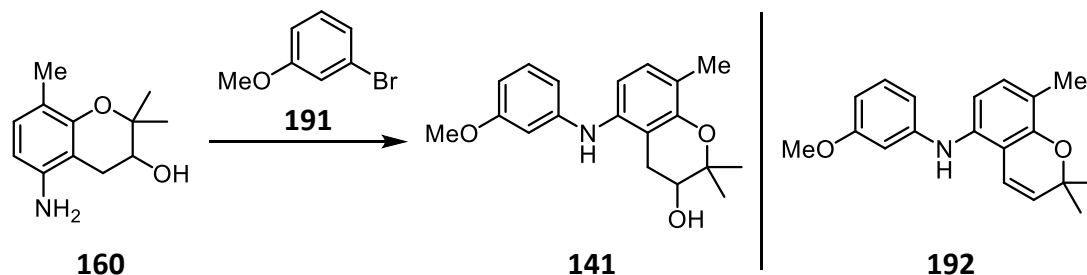


Abbildung 25: Enantiomerentrennung von *rac*-138 (blau) und (*S*)-138 (rot).

7.4 Racemische Synthese von Guillauminin-B (44)

Für die Synthese von Guillauminin-B (**44**) wurde im Rahmen dieser Arbeit nur die racemische Syntheseroute verfolgt, um zu testen, ob diese Synthesesequenz zum Erfolg führt. In zukünftigen Arbeiten kann dann die Synthese mit dem enantiomerenangereicherten Aminochromanol (**5**)-**160** durchgeführt werden.



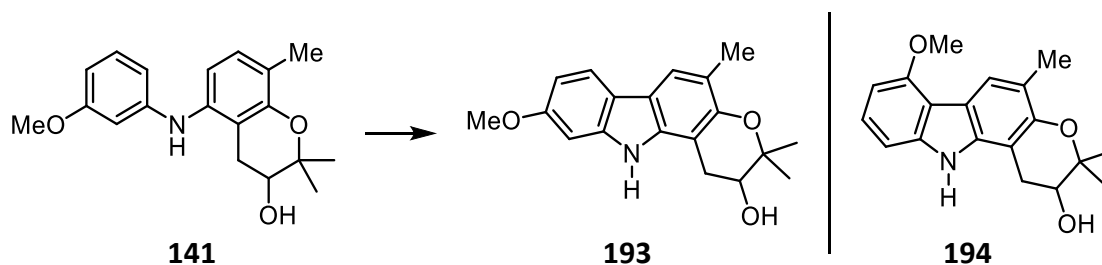
Schema 66: Buchwald–Hartwig-Reaktion zur Darstellung von Diarylamin **141**.
Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 20.

Die Buchwald–Hartwig-Reaktion zur Synthese von Diarylamin **141** wurde vorerst mit *rac*-BINAP als Ligand getestet. Jedoch führte dies nur zu einer geringen Ausbeute des gewünschten Produktes **141** (Eintrag 1, Tabelle 20). Neben Diarylamin **141** konnte als Nebenprodukt in 11 % das Diarylamin **192** isoliert werden, welches durch die Eliminierung von Wasser entsteht. Grund für die Entstehung dieses Nebenproduktes scheint eine zu lange Reaktionszeit zu sein. Neben der Verringerung der Reaktionszeit wurde außerdem der Ligand gewechselt. So wurde SPhos in der Reaktion eingesetzt, was nach nur einer Stunde Reaktionszeit das Diarylamin **141** in sehr guter Ausbeute ergab (Eintrag 2).

Tabelle 20: Versuche zur Synthese von Diarylamin **141**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	49.8 mg	1.3 Äq. 160 , 1.4 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 6 mol% <i>rac</i> -BINAP, Toluol, Ar, RF, 23 h	25 % 141 11 % 192
2	50.0 mg	1.3 Äq. 160 , 1.4 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 12 mol% SPhos, Toluol, Ar, RF, 1 h	94 % 141
3	300 mg	1.3 Äq. 160 , 1.4 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 12 mol% SPhos, Toluol, Ar, RF, 1 h	83 % 141

Eine Vergrößerung des Ansatzes führte zu einer Verringerung der Ausbeute, jedoch konnte das gewünschte Produkt immer noch mit zufriedenstellendem Ergebnis erhalten werden (Eintrag 3).



Schema 67: Synthese von Dihydropyranocarbazol **193**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 21.

Zur Optimierung der Bedingungen der oxidativen Cyclisierung wurde die Reaktion unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Zu Anfang wurde die Methode nach Fagnou getestet, welche mit 10 % Katalysatorbeladung nur zu geringen Ausbeuten führte (Eintrag 1, Tabelle 21). Aufgrund unveröffentlichter Versuche von Thoran, der sich im Arbeitskreis Knölker mit der Erprobung alternativer Palladiumquellen für die oxidative Cyclisierung befasste, wurde die Palladiumquelle gewechselt, doch auch Palladium(II)-pivalat führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute (Eintrag 2). Beiden Versuchen ist jedoch gemein, dass ein erheblicher Teil des unumgesetzten Edukts **141** reisoliert werden konnten.

Tabelle 21: Versuche zur Synthese von Pyranocarbazol **193**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	30.8 mg	10 mol% Pd(OAc) ₂ , 10 mol% K ₂ CO ₃ , PivOH, Luft, 110 °C, 3.5 h	28 % 193 56 % 141
2	30.5 mg	10 mol% Pd(OPiv) ₂ , 10 mol% K ₂ CO ₃ , PivOH, Luft, 110 °C, 5 h	20 % 193 53 % 141
3	30.5 mg	20 mol% Pd(OAc) ₂ , 20 mol% K ₂ CO ₃ , PivOH, Luft, 110 °C, 5 h	49 % 193 34 % 141
4	30.9 mg	20 mol% Pd(OAc) ₂ , 20 mol% K ₂ CO ₃ , PivOH, Luft, 130 °C, 5 h	16 % 193
5	30.1 mg	20 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Cu(OAc) ₂ , AcOH, Luft, 110 °C, 5 h	33 % 193
6	30.8 mg	20 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Cu(OAc) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 5 h	24 % 193 59 % 141 6 % 194
7	30.9 mg	15 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 1 h	18 % 193
8	30.5 mg	5 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 7 h	61 % 193 29 % 141
9	30.8 mg	5 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 19 h	47 % 193
10	30.6 mg	2.5 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 24 h	12 % 193 62 % 141

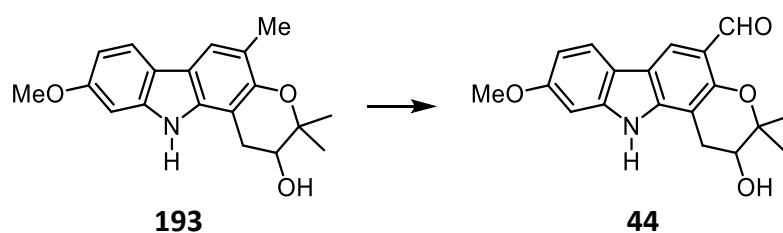
Dies wurde zum Anlass genommen, die Katalysatormenge zu erhöhen (Eintrag 3), da die Vermutung nahe lag, dass die Reaktion durch Desaktivierung des Katalysators zum

Erliegen kommt. Diese Vermutung wurde durch eine verbesserte Ausbeute bei höherer Katalysatorbeladung bestätigt (Eintrag 3).

Eine erneute Erhöhung der Katalysatormenge konnte keine weitere Steigerung der Ausbeute erzielen (Versuch nicht aufgeführt) und so wurde versucht, durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur den Umsatz zu verbessern (Eintrag 4). Dies resultierte jedoch in erhöhter Zersetzung und damit in einer Verringerung der Ausbeute. Ebenso wurde versucht, durch Verwendung der Bedingungen von O'Sullivan (Eintrag 5) und den kombinierten Bedingungen nach Fagnou und O'Sullivan (Eintrag 6) die Ausbeute zu steigern. Beide Reaktionen führten zu keiner Verbesserung, bei den kombinierten Bedingungen nach Fagnou und O'Sullivan wurde neben dem gewünschten Produkt **193** zudem das Regioisomer **194** der oxidativen Cyclisierung isoliert (Eintrag 6).

In Folge unveröffentlichter Ergebnisse innerhalb des Arbeitskreises wurde Palladium(II)-hexafluoracetylacetonat für die hier dargestellte Reaktion getestet. Diese Methode konnte bei Versuchen von Thoran eine deutliche verkürzte Reaktionszeit erzielen und machte die Anwesenheit einer Base oder eines Reoxidanz obsolet. Mit 15 mol% Katalysator konnte nach nur einer Stunde Reaktionszeit kein Edukt mehr isoliert werden, jedoch wurden auch nur 18% des gewünschten Produkts erhalten (Eintrag 7). Der Rückschluss war, dass die Katalysatormenge zu hoch gewählt wurde und es daher vermehrt zu Zersetzung kam. Eine Reduktion der Katalysatormenge konnte schließlich eine Ausbeute von 61% erzielen (Eintrag 8). Weitere Ansätze zur Erhöhung der Ausbeute führten nicht zum Erfolg (Eintrag 9 und 10).

Nach erfolgreicher oxidativer Cyclisierung zum Pyranocarbazol **193** sollte als nächstes die Oxidation der Methylgruppe zum Aldehyd und somit der Abschluss der racemischen Synthese von Guillauminin-B (**44**) erfolgen.



Schema 68: Synthese von Guillauminin-B (**44**). Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 22.

Ein erster Versuch mit der Methode, welche bei der Synthese von Furoclausin-B (**42**) erfolgreich war, führte in diesem Fall nur zu einer geringen Ausbeute (Eintrag 1, Tabelle 22). Da in diesem Versuch kein Edukt reisoliert werden konnte, lag die Schlussfolgerung nahe, dass die Zugabe der gesamten Menge an DDQ in nur einer Portion zu harsch war, und es daher zu viel Zersetzung kam. Die Zugabe von DDQ über eine halbe Stunde führte zwar zu einer geringeren Ausbeute an Produkt **44**, jedoch konnte in diesem Versuch

unumgesetztes Edukt **193** isoliert werden, was zeigt, dass diese Bedingungen deutlich milder sind (Eintrag 2). Der Einsatz von 2.2 Äquivalenten DDQ über einen Zeitraum von einer Stunde führte schließlich zu einer akzeptablen Ausbeute von 60 % (Eintrag 3).

Tabelle 22: Versuche zur Oxidation der Methylgruppe an Pyranocarbazol **193**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	25.0 mg	2.2 Äq. DDQ, MeOH/THF/H ₂ O (13:3:1), Luft –15 °C, 10 min	37 % 44
2	25.3 mg	1.1 Äq. DDQ in THF gelöst über 30 min zutropfen lassen, MeOH/THF/H ₂ O (16:3:1), Luft, –15 °C, 10 min	27 % 44 10 % 193
3	25.3 mg	2.2 Äq. DDQ in THF gelöst über 60 min zutropfen lassen, MeOH/THF/H ₂ O (16:3:1), Luft –15 °C, 10 min	60 % 44 14 % 193

Ausgehend von Schlüsselverbindung **160** konnte Guillauminin-B (**44**) in einer Ausbeute von 34 % über drei Stufen dargestellt werden. Somit entspricht die Gesamtausbeute über acht Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Methyl-5-nitrophenol (**97**) 25 %. Die analytischen Daten des synthetisierten Guillauminin-B (**44**) stimmen, abgesehen vom Drehwert, mit den von Ritthiwigrom publizierten Daten gut überein (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24).

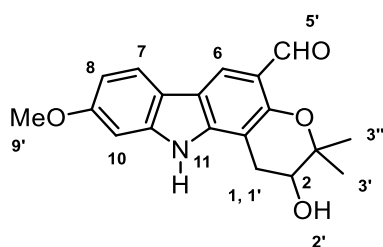


Abbildung 26: Nummerierung der H-Atome im Guillauminin-B (**44**) zur Zuweisung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum.

Tabelle 23: Vergleich des ^1H -NMR-Spektrums des synthetisierten Guillauminin-B (**44**) mit den von Ritthiwigrom veröffentlichten Daten.

H-Atom	Ritthiwigrom <i>et al.</i> ³⁸ (400 MHz, Aceton- d_6)			gemessen (600 MHz, Aceton- d_6)		
	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]
1	2.90	dd	16.5 7.2	2.89	dd	16.2 7.7
1'	3.23	dd	16.5 5.7	3.23	dd	16.3 5.5
2	4.01	m	-	4.00	dd	7.4 5.7
2'	4.52	d	5.4	4.35	d	5.6
3'	1.38	s	-	1.39	s	-
3''	1.48	s	-	1.48	s	-
5'	10.46	s	-	10.46	s	-
6	8.24	s	-	8.25	s	-
7	7.97	d	8.5	7.96	d	8.5
8	6.84	dd	8.5 2.1	6.84	dd	8.6 2.4
9'	3.85	s	-	3.85	s	-
10	7.00	d	2.1	7.00	d	2.3
11	10.44	s	-	10.45	s (br.)	-

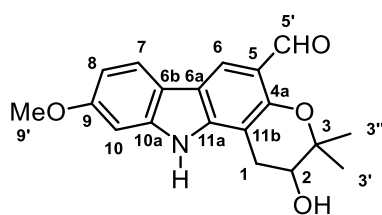


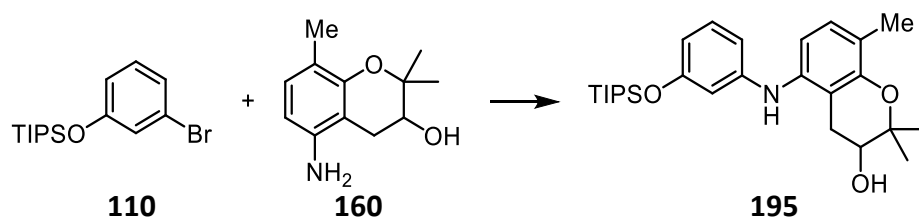
Abbildung 27: Nummerierung der C-Atome im Guillauminin-B (**44**) zur Zuweisung der Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum.

Tabelle 24: Vergleich des ^{13}C -NMR-Spektrums des synthetisierten Guillauminin-B (**44**) mit den von Ritthiwigrom veröffentlichten Daten.

	Ritthiwigrom <i>et al.</i> ³⁸ (100 MHz, Aceton- d_6)		gemessen (151 MHz, Aceton- d_6)	
C-Atom	δ [ppm]	DEPT	δ [ppm]	DEPT
1	28.1	CH ₂	28.0	CH ₂
2	69.1	CH	68.9	CH
3	79.0	C	79.0	C
3'	20.7	CH ₃	20.7	CH ₃
3''	25.9	CH ₃	25.9	CH ₃
4a	154.6	C	154.6	C
5	120.6	C	117.7	C
5'	189.9	CHO	189.0	CHO
6	117.9	CH	117.9	CH
6a	120.9	C	118.5	C
6b	119.3	C	119.3	C
7	121.4	CH	121.5	CH
8	109.3	CH	109.3	CH
9	159.9	C	159.9	C
9'	55.8	CH ₃	55.8	CH ₃
10	96.4	CH	96.3	CH
10a	143.2	C	143.0	C
11a	145.1	C	144.9	C
11b	103.7	C	103.6	C

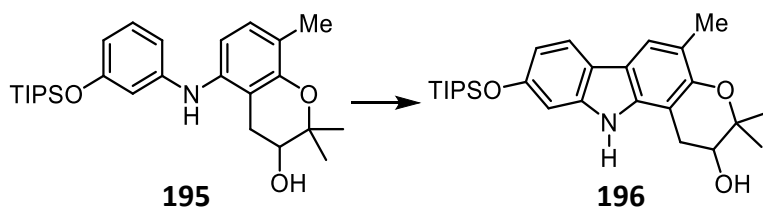
7.5 Racemische Synthese von Clausin-T (43)

Die racemische Synthese von Clausin-T (**43**) erfolgte analog der für Guillauminin-B (**44**) verwendeten Methode. Anstelle des *meta*-Bromanisols (**191**) wurde das silylgeschützte *meta*-Bromphenol **110** verwendet. Die Methyletherspaltung am Guillauminin-B (**44**) wurde nicht versucht, da eine Eliminierung der sekundären Hydroxygruppe unter Lewis-sauren Bedingungen sehr leicht vonstattengeht und daher unerwünschte Nebenreaktionen äußerst wahrscheinlich sind (vgl. S. 68 ff.).



Schema 69: Buchwald–Hartwig-Reaktion zur Synthese von Diaramin **195**. Reaktionsbedingungen: 1.3 Äq. **160**, 1.4 Äq. Cs₂CO₃, 6 mol% Pd(OAc)₂, 12 mol% SPhos, Toluol, RF, 1 h, 86 % **195**.

Die Buchwald–Hartwig-Reaktion von dem Aminochromanol **160** mit dem Bromphenol **110** lieferte im 100 mg-Ansatz mit 86% eine zufriedenstellende Ausbeute. Jedoch sank die Ausbeute bei größeren Ansätzen (500 mg) auf 63 %. Von der Verwendung von *rac*-BINAP wurde hier abgesehen, jedoch könnte ein Ligandenwechsel in zukünftigen Studien getestet werden, um in größeren Ansätzen möglicherweise eine höhere Ausbeute zu erzielen.



Schema 70: Oxidative Cyclisierung des Diaramins **195**. Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 25.

Zum Aufbau des Carbazolgrundgerüsts wurde das Diaramin **195** oxidativ cyclisiert. Da die Bedingungen mit Palladium(II)-hexafluoracetylacetonat bei der Synthese von Guillauminin-B (**44**) die besten Ergebnisse erbrachten, wurde diese Methode aufgrund der elektronischen Ähnlichkeit der beiden Diaramine auch hier eingesetzt (Eintrag 1, Tabelle 25). Unerwarteterweise führten diese Bedingungen in diesem Fall nur zu äußerst geringen Ausbeuten an gewünschtem Produkt **196**. Eine Erhöhung der Reaktionszeit führte zu keiner Steigerung der Ausbeute (Eintrag 2), weshalb die Katalysatormenge stufenweise erhöht wurde (Eintrag 3 und 4).

Tabelle 25: Versuche zur oxidativen Cylisierung von Diarylamin **195**.

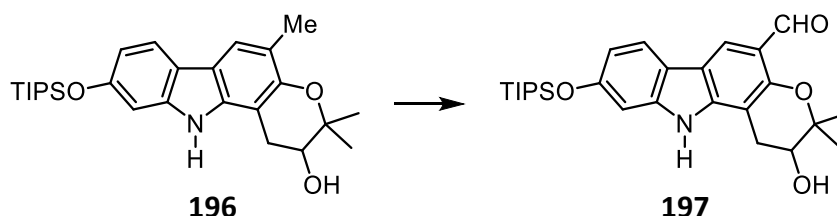
Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	30.4 mg	5 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 7 h	7 % 196 85 % 195
2	30.6 mg	5 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 24 h	8 % 196 54 % 195
3	30.3 mg	10 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 7 h	20 % 196 12 % 195
4	30.2 mg	15 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 2 h	50 % 196 12 % 195
5	30.1 mg	15 mol% Pd(hfaa) ₂ , PivOH, Luft, 110 °C, 6 h*	59 % 196

* Die Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie überwacht und beendet, nachdem kein Edukt mehr detektierbar war.

Eine Erhöhung der Reaktionszeit auf sechs Stunden erbrachte schließlich ein ähnliches Ergebnis wie bei der Synthese von Guillauminin-B (**44**).

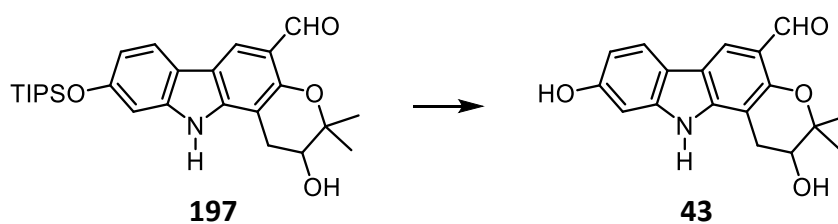
Diese stark unterschiedliche Reaktivität der Diarylamine **141** und **195** ist bemerkenswert, da aufgrund der elektronischen Ähnlichkeit beider Verbindungen zu einem hohen Anteil sterische Wechselwirkungen für die geringere Reaktivität von Diarylamin **195** verantwortlich sein müssen.

Die im Anschluss folgende Oxidation wurde ebenfalls mit der vom Guillauminin-B (**44**) bekannten Methode durchgeführt und lieferte hier ähnliche Ergebnisse (siehe Schema 71).



Schema 71: Synthese des Formylcarbazols **197**. Reaktionsbedingungen: 2.2 Äq. DDQ in THF gelöst über 60 min zutropfen lassen, MeOH/THF/H₂O (16:3:1), Luft, -15 °C, 74 % **197**.

Die abschließende Silyletherspaltung konnte unter Standardbedingungen in einer Ausbeute von 81 % durchgeführt werden (siehe Schema 72).



Schema 72: Silyletherspaltung am Pyranocarbazol **197**. Reaktionsbedingungen: 3.0 Äq. TBAF, kat. H₂O, THF, Ar, -15 °C, 20 min, dann 22 °C, 24 h, 81 % **43**.

Zusammenfassend konnte der Naturstoff Clausin-T (**43**) in 22% Gesamtausbeute über neun Stufen racemisch dargestellt werden. Die analytischen Daten zeigten eine sehr gute Übereinstimmung mit den von der Arbeitsgruppe um Wu publizierten Ergebnissen (siehe Tabelle 26).

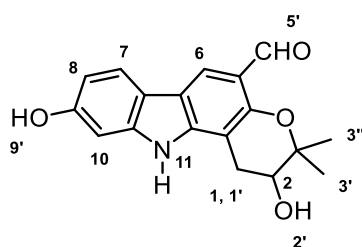


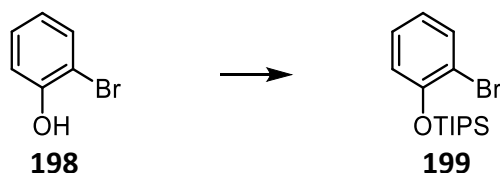
Abbildung 28: Nummerierung der H-Atome im Clausin-T (**43**) zur Zuweisung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum.

Tabelle 26: Vergleich des ^1H -NMR-Spektrums des synthetisierten Clausin-T (**43**) mit den von Wu veröffentlichten Daten.

H-Atom	Wu <i>et al.</i> ³⁶ (400 MHz, Aceton- d_6)			gemessen (600 MHz, Aceton- d_6)		
	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]	δ [ppm]	Multipl.	J [Hz]
1	2.88	dd	16.0 8.0	2.88	ddd	16.3 7.5 0.6
1'	3.21	dd	16.0 6.0	3.22	dd	16.5 5.5
2	3.99	dd	8.0 6.0	4.00	dd	7.3 5.7
2'	4.51	s (br.)	-	4.48	d	5.6
3'	1.41	s	-	1.38	s	-
3''	1.50	s	-	1.48	s	-
5'	10.44	s	-	10.46	s	-
6	8.19	s	-	8.21	s	-
7	7.86	d	8.4	7.89	d	8.4
8	6.76	dd	8.0 2.2	6.77	dd	8.3 2.2
9'	8.46	s	-	8.41	s (br.)	-
10	6.92	d	2.2	6.92	d	1.9
11	10.35	s (br.)	-	10.31	s (br.)	-

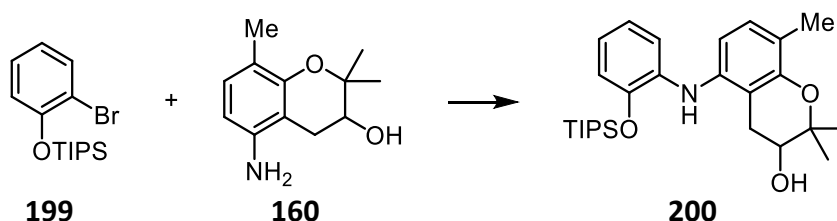
7.6 Versuche zur racemischen Synthese von Clauszolin E (45)

Die Synthese von Clauszolin E (**45**) sollte sich ähnlich gestalten wie die vorangegangenen Synthesen, jedoch musste für die Buchwald–Hartwig-Reaktion zuerst das silylgeschützte *ortho*-Bromphenol **199** dargestellt werden.



Schema 73: Synthese des Precursors **199** für die Buchwald–Hartwig-Reaktion.
Reaktionsbedingungen: 1.6 Äq. TIPSCI, 2.0 Äq. Imidazol, DMF, Ar, RT, 1.5 h, 95 % **199**.

Dies konnte nach einer literaturbekannten Vorschrift von Gruner in vergleichbarer Ausbeute dargestellt werden (siehe Schema 73).¹⁰⁰ Jedoch musste entgegen der Vorschrift eine säulenchromatographische Reinigung des Produktes erfolgen, da das Rohprodukt noch stark mit Triisopropylsilanol verunreinigt war.



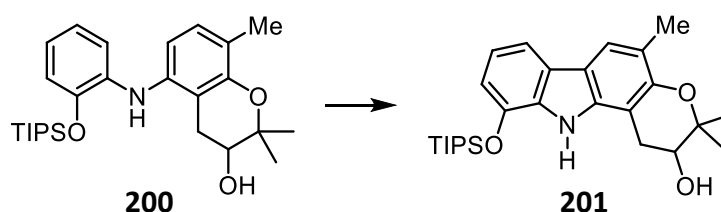
Schema 74: Buchwald–Hartwig-Kupplung des Arylbromids **199** mit dem Aminochromanol **160**.
Reaktionsbedingungen: siehe Tabelle 27.

Die Synthese des Diarylamins **200** über die vorher bereits verwendeten Methoden mit SPhos (Eintrag 1, Tabelle 27) oder *rac*-BINAP (Eintrag 2) als Ligand führten bei diesem Substrat nicht zum Erfolg. Im ersteren Fall konnte kein Umsatz festgestellt werden, während im letzteren nur eine nicht identifizierbare Verbindung isoliert werden konnte. Als Konsequenz wurde auf eine Methode nach Gruner zurückgegriffen, welche sie bereits bei der Synthese von Clauszolin-G erfolgreich einsetzen konnte.¹⁰⁰ Die Ausbeute der Reaktion unter Verwendung eines Katalysatorsystems aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und DavePhos sowie NaO^tBu als Base blieb jedoch weit hinter den Erwartungen zurück (Eintrag 3). Trotz der niedrigen Ausbeute der Reaktion wurde die nachfolgende Stufe zu Testzwecken durchgeführt, um die neuartigen Bedingungen der oxidativen Cyclisierung mit Palladium(II)-hexafluoracetylacetonat an einem weiteren Beispiel zu erproben.

Tabelle 27: Versuche zur Synthese von Diarylamin **200**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	101 mg	1.3 Äq. 160 , 1.4 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 12 mol% SPhos, Toluol, Ar, RF, 1 h	kein Umsatz
2	50.1 mg	1.3 Äq. 160 , 1.4 Äq. Cs ₂ CO ₃ , 6 mol% Pd(OAc) ₂ , 6 mol% <i>rac</i> -BINAP, Toluol, Ar, RF, 1 h	12 mg ?
3	99.8 mg	1.5 Äq. 160 , 1.2 Äq. NaO ^t Bu, 12 mol% DavePhos, 6 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , Toluol, Ar, RF, 2 h	36 % 200

Zur Synthese des Carbazols **201** konnte die bereits vorher erfolgreiche Methode mit Palladium(II)-hexafluoracetylacetonat an Diarylamin **200** ohne weitere Optimierung eine Ausbeute von 55 % an Cyclisierungsprodukt **201** erzielen (Schema 75).



Schema 75: Oxidative Cyclisierung von Diarylamin **200** zu Pyranocarbazol **201**.
Reaktionsbedingungen: 15 mol% Pd(hfaa)₂, PivOH, 110 °C, 2 h, 55 % **201**, 22 % **200**.

Aufgrund der schlechten Ausbeute der Buchwald–Hartwig–Aminierung zu Diarylamin **200** wurde die Syntheseroute jedoch nicht weiterverfolgt, da die Gesamtausbeute unter diesem essenziellen Schritt leidet. In zukünftigen Arbeiten sollte ein Wechsel der Schutzgruppe am Sauerstoffatom in 10-Position auf eine sterisch weniger anspruchsvolle getestet werden. Analog der Arbeiten von Gruner zur Synthese von Clauszolin-G könnte als potenzielle Schutzgruppe eine Benzylgruppe infrage kommen.¹⁰⁰ Da diese Schutzgruppe jedoch Probleme bei der Oxidation der Methylgruppe zur Formylgruppe bereiten könnte, kann ebenfalls die Einführung einer Silylschutzgruppe am alkyischen Sauerstoffatom des Aminochromanols **160** getestet werden. So könnten die Ergebnisse der Buchwald–Hartwig-Reaktion verbessert werden, da möglicherweise die Zersetzung während der Reaktion verhindert wird.

Das Ergebnis der oxidativen Cyclisierung stimmt optimistisch dafür, dass in zukünftigen Arbeiten diese Variante mit angepassten Bedingungen zur erfolgreichen Synthese von Clauszolin E (**45**) führen könnte.

7.7 Versuche zur Vorstufensynthese von *trans*-Dihydroxygirininbin (52), Clausin-W (53) und Guillauminin-A (54)^a

7.7.1 Bisherige Synthesen zu *trans*-Dihydroxygirininbin (52), Clausin-W (53) und Guillauminin-A (54)

Der Naturstoff Guillauminin-A (54) ist strukturell nah verwandt mit dem *trans*-Dihydroxygirininbin (52), welches 1985 von der Arbeitsgruppe um Furukawa aus *Murraya euchrestifolia* isoliert¹⁵⁸ und 1996 in der Arbeitsgruppe um Knölker erstmals synthetisiert wurde.¹⁵⁹ Ein weiteres Derivat des *trans*-Dihydroxygirininbins (52) ist das Clausin-W (53), welches 1997 von der Arbeitsgruppe um Wu aus *Clausena excavata* isoliert wurde³⁶ und dessen erste Totalsynthese noch aussteht.

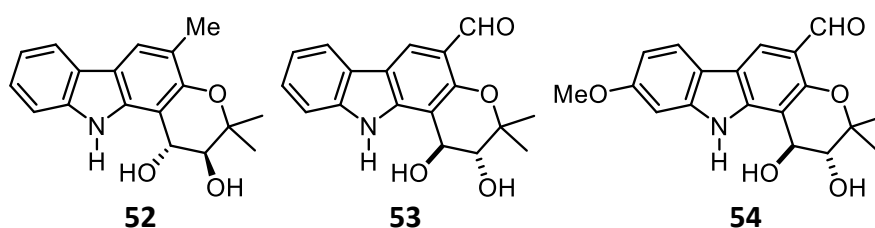
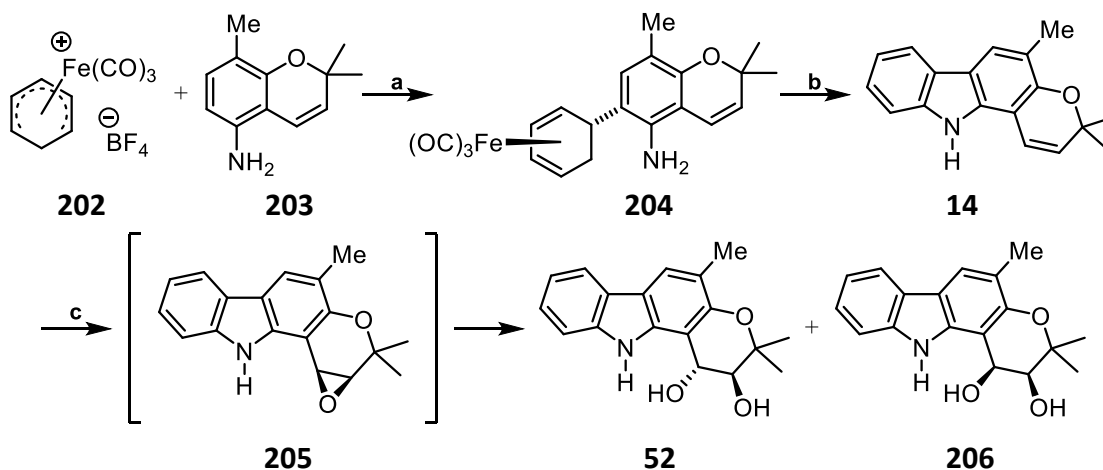


Abbildung 29: *trans*-Dihydroxygirininbin (52), Clausin-W (53) und Guillauminin-A (54).

Die erste Synthese von *trans*-Dihydroxygirininbin (52) war racemisch und besaß keinerlei Diastereoselektivität, weshalb bei dieser Methode insgesamt vier Stereoisomere des Dihydroxygirininbins isoliert wurden.

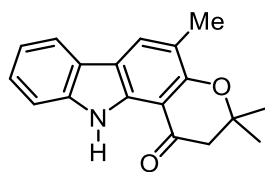


Schema 76: Enantioselective Synthese von *trans*-Dihydroxygirininbin (52) nach Gruner.⁹⁹
 Reaktionsbedingungen: **a**: 2.2 Äq. 203, MeCN, RT, 1.5 h, 95 % 204; **b**: 3.0 Äq. I₂, Pyridin, 90 °C, 6 h, 61 % 14; **c**: 5 mol% 208, 1.1 Äq. H₂O₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 48 h, 12 % 52 (98 % ee), 12 % 206 (98 % ee).

^a Die in diesem Abschnitt behandelten Versuche wurden von Benedict Klinnert im Rahmen seiner Bachelorarbeit unter der Anleitung des Autors durchgeführt.¹⁷⁰

Der Versuch einer enantioselektiven Synthese folgte 2011 (Schema 76).⁹⁹ Der Aufbau des Carbazolgrundgerüsts wurde bei dieser enantioselektiven, aber nicht diastereoselektiven Synthese durch eine Eisen-vermittelte Strategie durchgeführt.

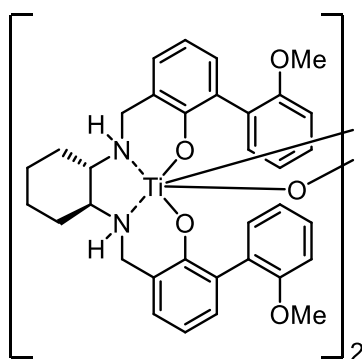
Bei dem späteren Versuch einer Palladium-katalysierten Synthese durch Buchwald–Hartwig-Reaktion von Aminochromen **203** und anschließende oxidative Cyclisierung erfolgte stets eine parallel ablaufende Wacker-Oxidation zum Euchrestifolin (**207**).¹⁵¹



207

Abbildung 30: Euchrestifolin (**207**).

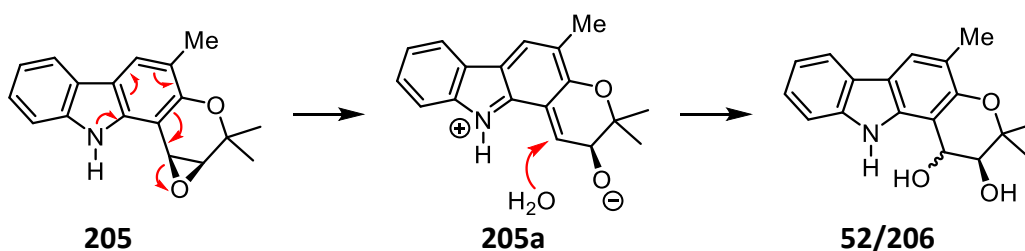
Bei der enantioselektiven Epoxidierung von Girinimbin (**14**) mit dem in Abbildung 31 gezeigten Katsuki-Katalysator **208** konnte nicht das gewünschte Epoxid isoliert werden.



208

Abbildung 31: Titan-Salan-Komplex **208** nach Katsuki.⁹⁹

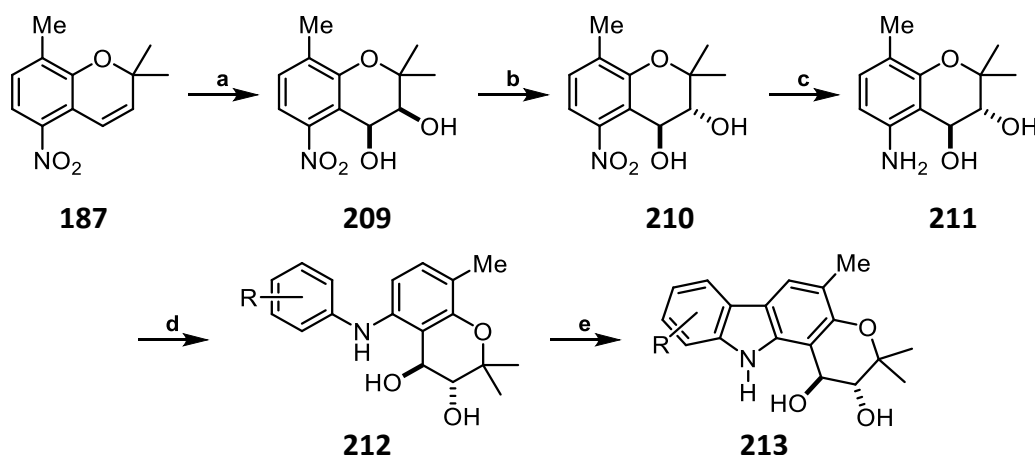
Stattdessen erfolgte *in situ* direkt die Öffnung zu den Dihydroxygirinimbinen **52** und **206**. Diese Instabilität des Epoxids lässt sich durch den elektronenschiebenden Effekt des Stickstoffatoms erklären. Aufgrund des labilen Epoxids erfolgt die Öffnung analog einer S_N1 -Reaktion, was zu einem Gemisch aus *trans*- und *cis*-Produkt führt (siehe Schema 77).^{90,158,160}



Schema 77: Mechanismus der unselektiven Epoxidöffnung am Oxirenogirinimbin **205**.¹⁶⁰

7.7.2 Versuche zur Synthese von *trans*-Dihydroxygirininbin (**52**), Clausin-W (**53**) und Guillauminin-A (**54**) durch *cis*-Dihydroxylierung

Um zum einen eine effizientere Methode zur Synthese von *trans*-Dihydroxygirininbin (**52**) zu entwickeln und zum anderen eine konvergente Darstellung von *trans*-Dihydroxygirininbin (**52**), Clausin W (**53**) und Guillauminin-A (**54**) zu ermöglichen, sollte eine neue Synthesestrategie entwickelt werden. Aufgrund der bereits bekannten Probleme mit einer unerwünschten Wacker-Oxidation sollte der neue Syntheseweg über eine frühzeitige Einführung der Diol-Funktionalität und erst danach folgenden Aufbau des Carbazolgrundgerüsts verlaufen (Schema 78).

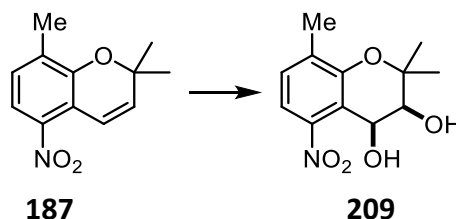


Schema 78: Synthesepfad für die Naturstoffe mit der allgemeinen Struktur **213**. Reaktionsstufen:
a: *cis*-Dihydroxylierung; **b:** Inversion der Konfiguration einer der beiden Hydroxygruppen; **c:** Reduktion; **d:** Buchwald–Hartwig-Kupplung; **e:** oxidative Cyclisierung.

Da die Epoxidierung am Girininbin (**14**) mit nur mäßig guten Ausbeuten verlief und der dafür bisher beste Katalysator aufwändig in der Synthese ist, sollte eine *cis*-Dihydroxylierung (Schema 78, **a**) mit anschließender Inversion der Konfiguration an einer der beiden Hydroxygruppen (**b**) eingesetzt werden. Für die Dihydroxylierung käme der Einsatz von Osmiumtetroxid für die racemische, und die Sharpless-Dihydroxylierung für die enantioselektive Darstellung in Frage. Die Inversion der Konfiguration könnte klassisch durch eine Mitsunobu-Reaktion erfolgen. Alternativ könnte auch die Umsetzung zum Mesylat mit anschließender S_N2-Reaktion verwendet werden.

Im Anschluss an die Darstellung des Diols **211** durch Reduktion der Chromandiol **210** würde die übliche Syntheseroute über den Aufbau eines Diarylamins **212** und anschließende oxidative Cyclisierung zum gewünschten Produkt **213** führen. Nachteil dieser Strategie könnte die Notwendigkeit diverser Schutzgruppen in der Synthese sein. Um eine Erprobung der Syntheseroute nach dem Aufbau des *trans*-Diols **210** durchzuführen, sollte neben dem Aufbau der *trans*-Dioleinheit über Inversion der Konfiguration des *cis*-Diols **209** ebenfalls eine Synthese desselben über eine racemische

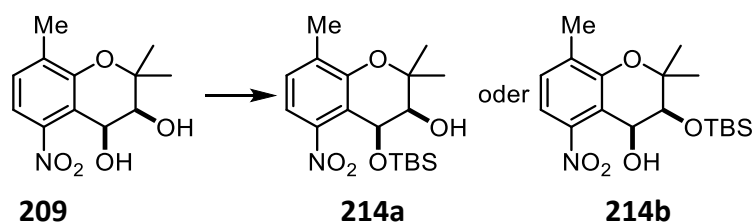
Epoxidierung mit nachfolgender Öffnung des Epoxids durchgeführt werden (siehe Abschnitt 7.7.3).



Schema 79: Synthese von Diol **209**. Reaktionsbedingungen: 10 mol% OsO₄, 1.4 Äq. NMO, ^tBuOH/THF/H₂O (10:3:1.5), 4 d, RT, 74 % **209** (100 % *cis*-).

Vorerst wurde die diastereoselektive Synthese von Diol **209** durchgeführt, um die Praktikabilität dieser Strategie zu evaluieren. Diese konnte in ersten Versuchen mit mäßiger Ausbeute, aber hervorragender *cis*-Selektivität durchgeführt werden (Schema 79).

Um eine Differenzierung der Hydroxygruppen zu ermöglichen, sollte eine dieser geschützt werden. Dafür wurde die TBS-Schutzgruppe gewählt. Aufgrund der Unterschiede sowohl in der elektronischen als auch in der sterischen Umgebung der beiden Hydroxygruppen (benzyliche Position bzw. alkyliche Position in sterisch anspruchsvoller Umgebung), wurde angenommen, dass eine Schützung zumindest tendenziell selektiv abläuft.

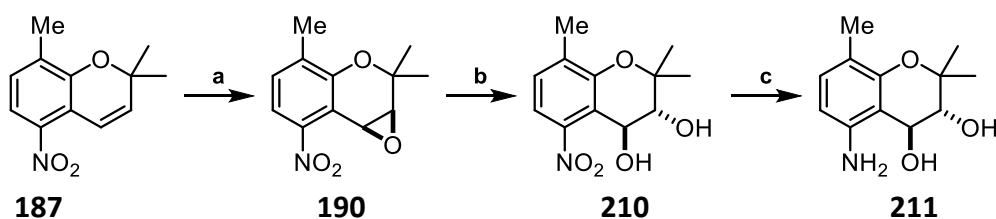


Schema 80: Versuch zur Schützung von Diol **209**. Reaktionsbedingungen: 1.1 Äq. TBSOTf, 2.5 Äq. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, Ar, -20 °C, über Nacht, 62 % **214a** & **214b** (1:1).

Die Ergebnisse der TBS-Schützung zeigten jedoch, dass eine Differenzierung der Hydroxygruppen nicht möglich ist, da die Schützungsprodukte **214a** und **214b** zu gleichen Teilen entstanden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die sterischen und elektronischen Unterschiede der beiden Hydroxygruppen anscheinend gegenseitig aufheben. Da die Einführung der Schutzgruppe keinerlei Selektivität aufwies, wurden keine weiteren Versuche zu dieser Strategie unternommen.

7.7.3 Versuche zur Synthese von *trans*-Dihydroxyginimbin (**52**), Clausin-W (**53**) und Guillauminin-A (**54**) durch frühzeitige Einführung des *trans*-Diols

Parallel zu den vorher aufgeführten Experimenten wurde versucht, durch Verwendung einer klassischen Epoxidierung mit *m*CPBA und anschließende Öffnung des Epoxids die diastereoselektive, aber racemische Synthese des *trans*-Diols **210** durchzuführen.



Schema 81: Synthese des *trans*-Diols **210** und dessen Reduktion. Reaktionsbedingungen: **a**: 1.5 Äq. *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, dann RT über Nacht, 79 % **190**; **b**: 130 Äq. H₂O, kat. HClO₄, THF, 30 min, RT, 100 % **210**; **c**: siehe Tabelle 28.

Es zeigte sich, dass Oxirenochromen **190** nicht wie das epoxidierte Girinimbin **205** zur Epoxidöffnung neigt, sondern sogar unter wässrigen Bedingungen stabil ist. Die Epoxidierung selbst ergab eine gute Ausbeute von 79 % bezüglich Oxirenochromen **190**. Aufgrund dieser Stabilität des Epoxids **190** könnte in weiterführenden Studien diese Synthesestrategie auch für die enantioselektive Syntheseroute in Betracht gezogen werden, da die enantioselektive Epoxidierung, wie in Abschnitt 7.3.4 gezeigt wurde, mit gutem Enantiomerenüberschuss durchgeführt werden kann. Die Öffnung des Epoxids mit Perchlorsäure konnte schließlich mit exzellenter Ausbeute und vollständiger Diastereoselektivität durchgeführt werden (Schema 81). Nicht klar ist, ob die Epoxidöffnung auch regioselektiv abläuft. Da die Produkte der Epoxidöffnung beide eine *trans*-Stellung aufwiesen, unabhängig davon, an welchem Kohlenstoffatom der Oxiraneinheit der nucleophile Angriff erfolgt, kann durch diese Ergebnisse nicht auf die Regioselektivität der Reaktion geschlossen werden. Dafür müsste Oxirenochromen **190** erst in einer enantioselektiven Synthese dargestellt, und anschließend den Bedingungen zur Epoxidöffnung ausgesetzt werden. Die Anwesenheit von ausschließlich *trans*-Produkt legt jedoch einen S_N2-Mechanismus mit intramolekularer Abgangsgruppe nahe.

Versuche zur Reduktion der Nitrogruppe von Chromandiol **210** waren wenig erfolgreich, da es in den meisten Fällen zu Zersetzung kam (siehe Tabelle 28).

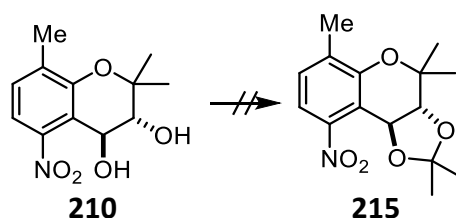
Im Falle der Bedingungen von Eintrag 2 konnte das gewünschte Produkt zwar im ESI-MS beobachtet werden, jedoch bleibt eine Isolierung aufgrund der hohen Polarität und den damit einhergehenden Problemen bei der säulenchromatographischen Trennung aus.

Tabelle 28: Versuche zur Reduktion von Chromandiol **210**.

Eintrag	Ansatz	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	100 mg	10 Äq. Fe-Pulver, AcOH, 600 mbar, 40 °C, 1 h	Zersetzung
2	50 mg	10 wt% Pd/C, EtOAc, 1 atm H ₂ , RT, 24 h	teilweise Zersetzung*
3	50 mg	10 wt% PtO ₂ , EtOAc, 1 atm H ₂ , RT, 24 h	Zersetzung
4	200 mg	5.0 Äq. N ₂ H ₄ ·H ₂ O, kat. FeCl ₃ ·H ₂ O, 3.6 Äq. Aktivkohle, MeOH, Ar, RF, 24 h	Zersetzung

* **211** laut ESI-MS während der Reaktion vorhanden

Um dieses Problem zu lösen, wurde versucht, das Nitrochromandiol **210** vor der Reduktion der Nitrogruppe durch den Aufbau eines cyclischen Ketals zu schützen. Dabei kommt der Stellung der Hydroxygruppen eine essenzielle Bedeutung zu. Bei der hier vorliegenden *trans*-Konfiguration können die Hydroxygruppen in den äquatorialen oder den axialen Positionen des Pyranrings vorliegen. Voraussetzung für die Anwendung dieses Modells ist das Vorliegen einer Sesselkonfiguration, welche jedoch durch die anellierte Benzoleinheit verzerrt vorliegen sollte. Befinden sich die Hydroxygruppen in den äquatorialen Positionen, sollte eine Synthese des Acetonids **215** möglich sein. Positionieren sich die Hydroxygruppen jedoch axial, kann das Acetonid **215** vermutlich nicht dargestellt werden. Der Versuch der Synthese von Acetonid **215** führte jedoch nur zur Isolierung eines Nebenproduktes. Durch sehr breite Signale im ^1H -NMR-Spektrum und das Fehlen von Signalen im messbaren Massenbereich des ESI-MS wurde geschlussfolgert, dass es sich dabei vermutlich um ein Polymer handelt, bei welchem Dioleinheiten intermolekular über Acetonideinheiten verknüpft vorliegen (siehe Abbildung 32).



Schema 82: Versuch zur Schützung des Diols **210** als Acetonid **215**. Reaktionsbedingungen: 10 Äq. H_2SO_4 , 2,2-Dimethoxypropan, RT, 24 h.

Die Beobachtung eines solchen Polymerisierungsproduktes zeigt, dass vermutlich aufgrund der axialen Stellung der Hydroxygruppen ein intramolekulare Acetalisierung nicht möglich ist.

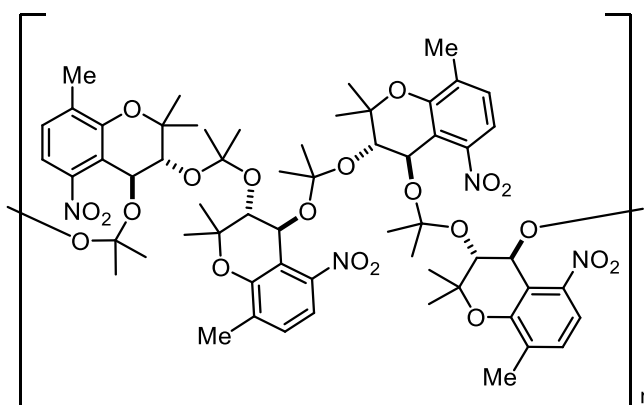


Abbildung 32: Vermutete Struktur des beim Schützungsversuch erhaltenen Polymers.

7.7.4 Ausblick zur Synthese von *trans*-Dihydroxygirininbin (52), Clausin-W (53) und Guillauminin-A (54)

In zukünftigen Arbeiten sollten weitere Versuche zur Schützung unternommen werden, um eine Weiterführung dieser Synthese zu ermöglichen. Zum einen könnte eine Benzylschützung verwendet werden, zum anderen wäre die Erprobung weiterer Schutzgruppen möglich. Die Anforderungen an eine Schutzgruppe sind hier vor allem sterischer Natur, da eine Schützung beider Hydroxygruppen aufgrund der räumlichen Nähe zueinander vermutlich nur durch sterisch wenig anspruchsvolle Gruppen möglich ist.

Das Potenzial der hier getesteten Syntheseroute zeigt sich vor allem in den Ergebnissen der Vorstufensynthese von Clausin-T (**43**), Guillauminin-B (**44**) und Clausolin E (**45**) (Abschnitt 7.3.3). Da die enantioselective Epoxidierung von Nitrochromen **187** in exzellenten Ausbeuten und mit einem Enantiomerenüberschuss von 81% mit kommerziell erhältlichem Jacobsen-Katalysator (**189**) realisiert wurde, könnte diese Methode auch hier zum Erfolg führen.

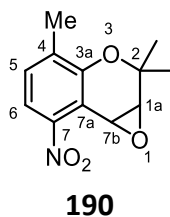


Abbildung 33: Nummerierung der Atome in Oxireno[2,3-*c*]chromenen.

Da die Epoxidöffnung eine vollständige *trans*-Diastereoselektivität aufweist, müsste hier nur noch die Regioselektivität der Reaktion überprüft werden. In der Öffnung des Epoxids **190** durch Natriumcyanoborhydrid (vgl. Abschnitt 7.3.3) zeigte sich, dass in diesem Fall die Epoxidöffnung ausschließlich in der Position 7b stattfindet. Geht man davon aus, dass analog der Epoxidöffnung mit Natriumcyanoborhydrid die Reaktion mit Perchlorsäure (siehe Schema 81) ebenfalls regioselektiv erfolgt, wäre diese auch enantioselectiv.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit konnten verschiedene Furo[3,2-*a*]- und Pyrano[3,2-*a*]carbazole über Palladium-katalysierte Methoden synthetisiert werden.

Für das Zielmoleküle **46** konnte eine sechsstufige Synthese entwickelt werden, welche in einer Gesamtausbeute von 32 % durchgeführt wurde. Es zeigte sich jedoch im Vergleich der analytischen Daten, dass die von der Arbeitsgruppe um Khan zugewiesene Struktur nicht der synthetisierten Verbindung entspricht. Somit handelt es sich bei Furocarbazol **46** vermutlich nicht um einen Naturstoff (Abschnitt 6.2).

Furocarbazol **50** konnte in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 36 % dargestellt werden. Auch bei dieser Verbindung zeigte sich, dass es sich bei der zugewiesenen Struktur nicht um die Verbindung **50** handelt, da erhebliche Abweichungen in den analytischen Daten festgestellt wurden (Abschnitt 6.3).

Für das Furoclausin-B (**42**) erfolgte die erste synthetische Darstellung dieses Naturstoffes; sie konnte über elf Stufen in einer Gesamtausbeute von 23 % realisiert werden. Zudem konnte die vorher unbekannte absolute Konfiguration der natürlich vorkommenden Verbindung ermittelt werden (Abschnitt 6.4).

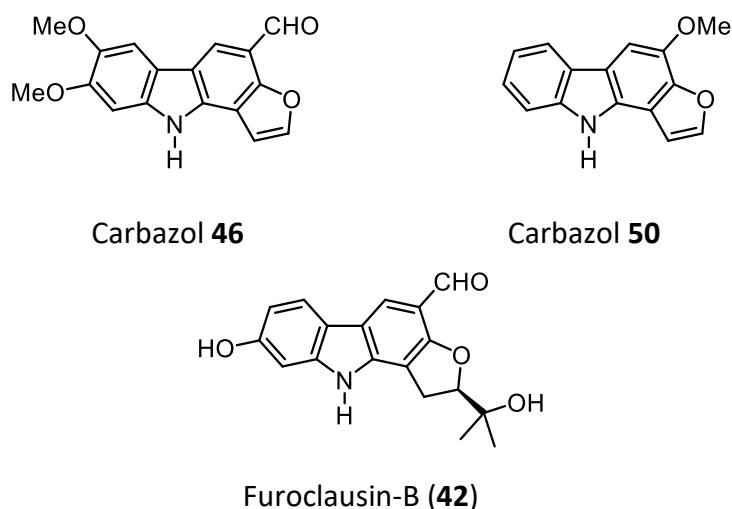


Abbildung 34: In dieser Arbeit dargestellte Furo[3,2-*a*]carbazole.

Für die Synthese der Naturstoffe Guillauminin-B (**44**), Clausin-T (**43**) und Clauszolin E (**45**) erfolgte die Synthese der Zwischenverbindung **138** sowohl racemisch (siehe Abschnitt 7.3.3), als auch enantioselektiv (Abschnitt 7.3.4). Die Schlüsselverbindung **160** konnte racemisch in einer Gesamtausbeute von 73 % in fünf Stufen dargestellt werden. Die formale Synthese der enantiomerenangereicherten Verbindung **160** zeigte eine Gesamtausbeute von 79 % über fünf Stufen und einen Enantiomerenüberschuss von 81 %. Guillauminin-B (**44**) konnte über die entwickelte Syntheseroute in 25 % über acht Stufen racemisch dargestellt werden (Abschnitt 7.4). Durch die Etablierung dieser racemischen

Synthese ist der Grundstein für die enantioselektive Darstellung von Guillauminin-B (**44**) gelegt. Aufgrund der Ergebnisse des bereits durchgeführten, enantioselektiven Schlüsselschrittes (Abschnitt 7.3.4) ist der Erfolg dieser sehr wahrscheinlich.

Das gleiche trifft auch auf die enantioselektive Synthese von Clausin-T (**43**) zu, dessen racemische Darstellung ebenfalls Thema dieser Arbeit war. Diese konnte in 22 % über neun Stufen durchgeführt werden (Abschnitt 7.5).

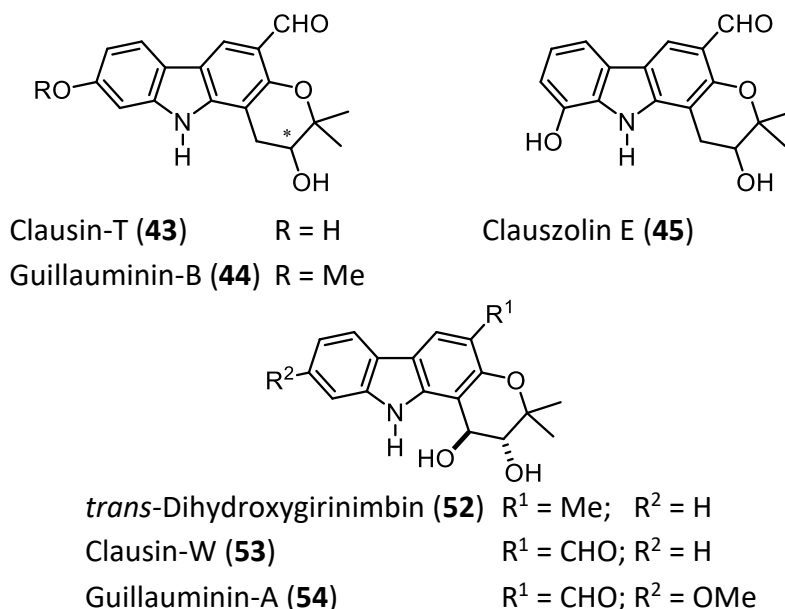


Abbildung 35: In dieser Arbeit behandelte Pyrano[3,2-*a*]carbazole.

Die racemische Synthese von Clauszolin E (**45**) wurde aufgrund der schlechten Ausbeuten der Buchwald–Hartwig-Reaktion nicht abgeschlossen (Abschnitt 7.6). Die Vermutung, dass dies im sterischen Anspruch der verwendeten TIPS-Gruppe begründet ist, liegt nahe. Daher sollte in zukünftigen Arbeiten die Einführung einer alternativen Schutzgruppe erfolgen. Des Weiteren könnte die Schützung der Hydroxygruppe in 2-Position in Betracht gezogen werden, um Zersetzung während der Buchwald–Hartwig-Reaktion zu verhindern. Des Weiteren wurden in dieser Arbeit Studien zur Synthese von Vorstufen durchgeführt, welche einen verbesserten Zugang zu *trans*-Dihydroxygirininbin (**52**) sowie die erstmalige Synthese von Guillauminin-A (**54**) und Clausin-W (**53**) in zukünftigen Arbeiten ermöglichen sollen.

Experimenteller Teil

9 Allgemeine Angaben

9.1 Experimentelle Durchführung

9.1.1 Reaktionen

Die aufgeführten Vorschriften beschreiben stets die Versuche, bei denen die höchsten Ausbeuten erhalten wurden. Reaktionen, die kein oder ein unerwünschtes Ergebnis lieferten sind nicht aufgeführt. Die Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, nur in trockenen Glasgeräten und in trockenen Lösungsmitteln unter Argon 4.6 durchgeführt. Bei Reaktionen, welche unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt wurden, erfolgte jeweils eine mehrfache Evakuierung und anschließende Flutung des Reaktionsgefäßes mit Argon oder Stickstoff. Bei Reaktionen unter Wasserstoffatmosphäre wurde das Reaktionsgefäß erst unter Argon gesetzt und anschließend gründlich mit Wasserstoff gespült. Reaktionen „an Luft“ wurden in nicht verschlossenen Reaktionsgefäßen durchgeführt. Versuche in der Mikrowelle wurden in einem Cem Discover Mikrowellenreaktor mit einer maximalen Leistung von 300 W bei angegebener Temperatur und Dauer durchgeführt, wobei die Aufwärm- (2–4 min) und Abkühlzeit (2–10 min) nicht angegeben ist. Flüssigkeiten wurden mithilfe von Spritzen und Kanülen zugegeben. Kontinuierliches Zutropfen über einen bestimmten Zeitraum wurde mithilfe eines Perfusors (KDS 100) der Firma KD Scientific realisiert. Zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes wurden dünnschichtchromatographische Messungen durchgeführt, welche mit TLC- Silica gel 60 F₂₅₄ Platten der Firmen Merck und Sigma Aldrich (Kieselgel auf Aluminium) realisiert wurden. Die Auswertung erfolgte mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder durch Anfärbung mit einer Anisaldehyd-Anfärbelösung (674 mL Methanol, 90 mL Eisessig und 45 mL Schwefelsäure (konz.) werden zusammengegeben und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Anschließend werden 4.5 mL *para*-Anisaldehyd zugegeben).

9.1.2 Chromatographie

Falls nicht anders angegeben, wurde bei der säulenchromatographischen Trennung Kieselgel der Firma Merck mit einer Porengröße von 60 Å (Korngröße 40–63 μm) als stationäre Phase verwendet. Das Rohprodukt wurde vor der Reinigung an Kieselgel adsorbiert, um einen besseren Auftrag auf die Säule zu ermöglichen. Die angegebenen Lösungsmittelverhältnisse beziehen sich auf Volumenanteile. Für die Abtrennung von Metallen wurde Kieselgur der Firmen Sigma Aldrich und Fluka (Celite® 557 fine) verwendet.

9.1.3 Chemikalien

In den Versuchen wurden Chemikalien der Firmen Acros, Sigma Aldrich, Merck, TCI, Grüssing, Fluka, ABCR und Fisher Scientific verwendet. Palladium(II)-acetat wurde vor der Verwendung aus Essigsäure umkristallisiert. Alle anderen Chemikalien wurden ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Zur Säulenchromatographie verwendete Lösungsmittel, Reinheit "rein", wurden vor Benutzung destilliert. Lösungsmittel wurden nach Standardvorschriften getrocknet und anschließend mit Argon begast. Zur Trocknung von Acetonitril, Dichlormethan, Diethylether, Tetrahydrofuran und Toluol wurde ein Solvent Purification System der Firma MBraun verwendet.

9.2 Analyseverfahren

Schmelzbereichsbestimmung

Schmelzbereiche wurden an einem Electrothermal 9100 bzw. einem Gallenkamp MPD350 gemessen und sind unkorrigiert.

Elektronenabsorptionsspektroskopie (UV)

UV-Spektren wurden mit einem Perkin Elmer Lambda 25 Zweistrahl-UV/VIS-Spektrometer im Bereich von 200 nm bis 800 nm in Methanol (Reinheitsstufe: HPLC) aufgenommen. Angegeben sind die Wellenlängen der Maxima λ in nm.

Fluoreszenzspektroskopie (Fluoreszenz)

Fluoreszenzspektren wurden mit einem Varian Cary Eclipse Fluoreszenzspektrometer in Methanol (Reinheitsstufe: HPLC) aufgenommen. Angegeben sind die Wellenlängen der Maxima λ in nm sowie die Anregungswellenlänge λ in nm.

Infrarotspektroskopie (IR)

Die Messung der FT-IR-Spektren erfolgte durch Frau A. Jäger an einem Thermo Nicolet Avatar 360 E.S.P. mittels abgeschwächter Totalreflexion. Angegeben ist die Lage der Absorptionsmaxima ν in cm^{-1} .

Drehwerte

Die Drehwerte wurden an einem POL 341-Polarimeter der Firma Perkin Elmer bei einer Wellenlänge von 259.3 nm in einer temperierten Messzelle der Länge 10 cm gemessen.

Kernresonanzspektren (NMR)

Die Messungen der NMR-Spektren erfolgten an einem Avance II 300 (300.1 MHz für ^1H - und 75.9 MHz für ^{13}C -NMR), DRX-500 (500.1 MHz für ^1H - und 125.8 MHz für ^{13}C -NMR) bzw. Avance III 600 (600.2 MHz für ^1H - und 150.9 MHz für ^{13}C -NMR) der Firma Bruker und wurden von Herrn Dr. T. Lübken, Frau A. Jäger, Frau A. Rudolph und weiteren Personen durchgeführt. Die chemische Verschiebung ist in ppm angegeben und bezieht sich auf das Signal des jeweiligen deuterierten Lösungsmittels als interner Standard. Die Bestimmung der CH_x -Gruppen wurde mit Hilfe von DEPT-Messungen ($135^\circ/90^\circ$) durchgeführt.¹⁶¹

Gaschromatographie–Massenspektrometrie (GC-MS)

Die Messung der GC-MS-Spektren wurde durch Frau A. Jäger an einem Kompletgerät GC6890N mit Quadrupol MDS 597 3N der Firma Agilent Technologies durchgeführt, die Trennung erfolgte auf einer Quarzkapillarsäule DB 35 MS (35 % Phenylmethylpolysiloxan) der Firma J&W Scientific mit einer Länge von 30 m, einer Schichtdicke von 0.25 μm und einem Innendurchmesser von 0.25 mm. Als Trägergas wurde Helium mit einem konstanten Fluss von 1 mL/min verwendet. Während der Messung wurde ein Ofenprogramm von 70 °C auf 320 °C mit einem Temperaturgradienten von 10 K/min durchlaufen. Die Ionisation erfolgte mittels Elektronenstoß mit 70 eV.

ESI-Massenspektren (ESI-MS)

Die Massenspektren wurden an einem Esquire LC der Firma Bruker aufgenommen. Als Masseanalysator diente eine Ionenfalle. Die Fragmentierungsspannung lag im Bereich zwischen 10 V und 100 V, die Coronaspannung im Bereich zwischen 1400 V und 1800 V. Die Detektion erfolgte sowohl für positive als auch für negative Ionen im Bereich von 70 m/z und 2200 m/z .

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden durch Frau Dr. S. Machill an einem Finnigan MAT95 (Ionisierung mittels Elektronenstoß (70 eV)) oder von Herrn Dr. I. Bauer an einem Waters G2-XS QTOF-Massenanalysator (Ionisierung mittels ESI bei 10 V) gemessen. Angegeben sind die berechnete und die gefundene exakte Masse des angegebenen Ions.

Elementaranalysen (EA)

Der Gehalt an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel wurde von Frau A. Peritz an einem Hekatech EA 3000 Euro Vector CHNSO Elementaranalysator bestimmt. Angegeben sind die berechneten und gemessenen Zusammensetzungen in %.

Röntgen-Einkristallstrukturanalyse

Röntgen-Einkristallstrukturanalyse wurde durch Frau Dr. O. Kataeva an einem Nonius Kappa CCD der Firma Bruker, ausgerüstet mit einem 700 series Cryostream Niedertemperaturmodul der Firma Oxford Cryosystems unter Verwendung von Molybdänstrahlung durchgeführt. Zur Strukturlösung und -verfeinerung sowie zur Auswertung und Visualisierung wurden die Programme SHELXS-97,¹⁶² SADABS Version 2.10,¹⁶³ SHELXL-97,¹⁶⁴ POV-Ray for Windows Version 3.7.0.msvc10.win64 sowie ORTEP-3 for Windows¹⁶⁵ verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

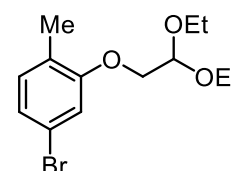
Die Durchführung von analytischen HPLCs erfolgte an einem Agilent-System (Modell 1100). Als Detektor diente ein G1315B Diodenarray-UV/VIS-Detektor. Als mobile Phase für die isokratische Elution diente: A) Wasser (HPLC-grade, VWR PROLABO oder Sigma Aldrich); B) Acetonitril (HPLC-grade, VWR PROLABO oder Sigma Aldrich). Verwendete Säule war: Macherey Nagel Nucleocel delta-rp (Umkehrphase Cellulose, 4.6·250 mm).

10 Synthesen

10.1 Versuche zur Synthese von 7,8-Dimethoxy-10*H*-furo[3,2-*a*]carbazol-4-carbaldehyd (46) und 7,8-Dimethoxy-10*H*-furo[3,2-*a*]carbazol-4-carbonsäuremethylester (51)

10.1.1 Synthese von 5-Brom-2-methylphenyl-2,2-diethoxyethylether (91b)

1.00 g (4.28 mmol, 1.0 Äq.) 5-Brom-2-methylphenol (**90b**), 0.710 g (5.13 mmol, 1.2 Äq.) Kaliumcarbonat und 7 mg (0.04 mmol, 0.01 Äq.) Kaliumiodid werden unter Rühren und Erhitzen unter Rückfluss auf 150 °C in 5.7 mL DMF gelöst. Unter Sieden werden über 45 min 0.950 g (4.83 mmol, 1.1 Äq.) 2-Bromacetaldehyddiethylacetal



zutropfen gelassen und die Reaktionsmischung für weitere 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf wässrige NaOH (1%ig) gegeben und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 19:1) werden 1.07 g (3.54 mmol, 83 %) 5-Brom-2-methylphenyl-2,2-diethoxyethylether (**91b**) als gelbes Öl erhalten.

IR (ATR) ν = 2975, 2928, 2876, 1592, 1558, 1487, 1460, 1397, 1376, 1344, 1304, 1245, 1191, 1126, 1068, 992, 934, 862, 799, 632 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 3.64 (dq, J = 9.4, 7.2 Hz, 2 H), 3.76 (dq, J = 9.4, 7.2 Hz, 2 H), 3.99 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.85 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.00 (s, 2 H).

¹³C-NMR und DEPT (126 MHz, CDCl₃)

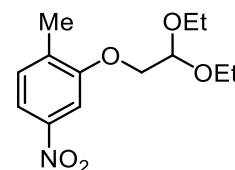
δ (ppm) = 15.33 (2 CH₃), 15.85 (CH₃), 62.78 (2 CH₂), 69.01 (CH₂), 100.51 (CH), 114.69 (CH), 119.41 (C), 123.54 (CH), 125.92 (C), 131.61 (CH), 157.33 (C).

MS (EI) m/z (%) = 302 (2) [M]⁺, 211 (9), 171 (10), 103 (100), 75 (52), 47 (43).

Anal. berechnet für C₁₃H₁₉O₃Br: C 51.50, H 6.32; gefunden: C 51.52, H 6.36.

10.1.2 Synthese von 2-(2,2-Diethoxyethoxy)-1-methyl-4-nitrobenzol (**98**)

5.04 g (32.9 mmol) 2-Methyl-5-nitrophenol (**97**) werden mit 5.5 g (39.9 mmol, 1.2 eq.) K_2CO_3 in 29 mL DMF unter Rückfluss gelöst. Über 45 Minuten werden 7.33 g (37.2 mmol, 1.1 Äq.) 2-Bromacetaldehyddiethylacetal zur Reaktionslösung gegeben. Die Reaktionsmischung wird für weitere 3.5 h unter Rückfluss erhitzt.



Anschließend wird die Reaktionsmischung auf wässrige NaOH (1%ig) gegeben und mit Diethylether überschichtet. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Danach wird die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1 auf 4:1) werden 7.51 g (27.9 mmol, 85 %) 2-(2,2-Diethoxyethoxy)-1-methyl-4-nitrobenzol (**98**) als gelbes Öl erhalten.

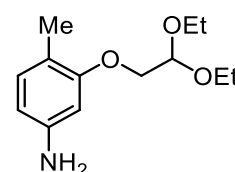
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm) = 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 3.64 – 3.74 (m, 2 H), 3.77 – 3.88 (m, 2 H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.91 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.8 (dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz, 1 H).

Für weitere analytische Daten: siehe Lit.⁸⁴

10.1.3 Synthese von 3-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methylanilin (**82**)

4.40 g (16.3 mmol) 2-(2,2-Diethoxyethoxy)-1-methyl-4-nitrobenzol (**98**) werden mit 0.452 g (10 wt%) Palladium auf Aktivkohle und 25 mL Methanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoff (1 atm) gesetzt und für 66 h bei Raumtemperatur rühren gelassen.



Danach wird über Celite® filtriert (EtOAc) und das Lösungsmittel entfernt. Es werden 3.86 g (16.1 mmol, 99 %) 3-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methylanilin (**82**) als rotes Öl erhalten.

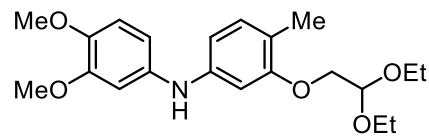
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm) = 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 3.63 – 3.73 (m, 2 H), 3.64 (br. s, 2 H) 3.76 – 3.86 (m, 2 H), 3.98 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.87 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.26 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1 H).

Für weitere analytische Daten: siehe Lit.⁸⁴

10.1.4 Synthese von 3-(2,2-Diethoxy)-*N*-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methylanilin (**95**)

2.85 g (11.9 mmol, 1.2 Äq.) 3-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methylanilin (**82**), 5.06 g (15.5 mmol, 1.5 Äq.) Cs₂CO₃, 0.136 g (0.606 mmol, 6 mol%) Pd(OAc)₂ und 0.609 g (12.8 mmol, 13 mol%) XPhos werden in 87 mL Toluol



gelöst und die Mischung unter Rückfluss auf 111 °C erhitzt. 2.19 g (10.1 mmol) 4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (**99**) werden in 23 mL Toluol gelöst und über 1 h zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 18 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, über Celite® filtriert (EtOAc) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1) werden 3.68 g (9.80 mmol, 97%) 3-(2,2-Diethoxy)-*N*-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methylanilin (**95**) als gelbes Öl erhalten.

UV (MeOH): $\lambda = 285, 314$ (sh) nm.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 285$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 378$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3369, 2974, 2930, 2830, 1606, 1557, 1541, 1502, 1456, 1394, 1374, 1229, 1179, 1123, 1066, 1024, 999, 945, 826, 798, 750, 617$ cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)

δ (ppm) = 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 3.52 – 3.70 (m, 4 H), 3.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 6 H), 3.86 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 4.82 (t, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 6.50 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1 H), 6.58 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (151 MHz, DMSO-*d*₆)

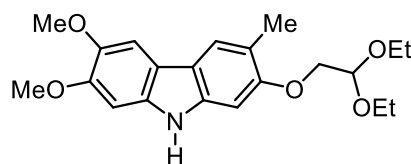
δ (ppm) = 15.18 (1 CH₃), 15.31 (2 CH₃), 55.28 (CH₃), 56.03 (CH₃), 62.12 (2 CH₂), 68.30 (CH₂), 100.01 (CH), 100.06 (CH), 103.61 (CH), 107.77 (CH), 109.30 (CH), 113.27 (CH), 115.85 (C), 130.70 (CH), 137.31 (C), 142.89 (C), 143.77 (C), 149.39 (C), 156.77 (C).

MS (EI) m/z (%) = 375 (100) [M⁺], 360 (15), 103 (68), 75 (43), 47 (22).

Anal. berechnet für C₂₁H₂₉NO₅: C 67.18, H 7.79, N 3.73; gefunden: C 67.39, H 7.90, N 3.92.

10.1.5 Synthese von 2-(2,2-Diethoxyethoxy)-6,7-dimethoxy-3-methyl-9H-carbazol (96)

33.1 mg (88.2 μmol , 1.0 Äq.) Diarylamin **95**, 6.9 mg (13 μmol , 15 mol%) $\text{Pd}(\text{hfaa})_2$ und 1.33 g Pivalinsäure werden an Luft mit einem Luftkühler bei 110 °C für 75 min rühren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit



Diethylether in einen Scheidetrichter überführt und verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit K_2CO_3 (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether reextrahiert, die vereinigte organische Phase mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (*iso*-Hexan/ EtOAc , 6:1 auf 4:1) werden 26.7 mg (71.5 μmol , 81 %) 2-(2,2-Diethoxyethoxy)-6,7-dimethoxy-3-methyl-9H-carbazol (**96**) als beiger Feststoff erhalten.

Smp 128.9 – 129.6 °C.

UV (MeOH): $\lambda = 236, 266, 314, 325$ (sh) nm.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 236$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 367$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3388, 2973, 2931, 2899, 2879, 1729, 1621, 1557, 1469, 1392, 1375, 1348, 1302, 1275, 1231, 1189, 1118, 1070, 1011, 884, 843, 828, 779, 744$ cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 3.58 – 3.62 (m, 2 H), 3.67 – 3.71 (m, 2 H), 3.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 6 H), 3.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 4.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 10.65 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

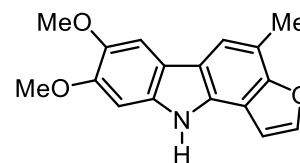
δ (ppm) = 15.34 (2 CH_3), 16.46 (CH_3), 55.65 (CH_3), 56.21 (CH_3), 62.01 (2 CH_2), 68.73 (CH_2), 94.02 (CH), 94.86 (CH), 100.18 (CH), 102.91 (CH), 114.51 (C), 116.24 (C), 116.92 (C), 120.34 (CH), 134.24 (C), 139.04 (C), 143.48 (C), 147.86 (C), 154.35 (C).

MS (EI) m/z (%) = 373 (100) $[\text{M}]^+$, 256 (32), 103 (24).

Anal. berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C 67.54, H 7.29, N 3.75; gefunden: C 67.25, H 7.41, N 3.50.

10.1.6 Synthese von 7,8-Dimethoxy-4-methyl-10H-furo[3,2-*a*]carbazol (**94**)

99.9 mg (0.268 mmol, 1.0 Äq.) Carbazol **96** und 80.3 μ L Phosphorsäure (85%ig, 1.16 mmol, 4.4 Äq.) werden an Luft in 3 mL Chlorbenzol gelöst und für 1 h unter Rückfluss auf 130 °C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser und Diethylether werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 52.2 mg (0.186 mmol, 69%) 7,8-Dimethoxy-4-methyl-10H-furo[3,2-*a*]carbazol (**94**) als farblose Kristalle erhalten.



Smp 223.1 – 225.4 °C.

UV (MeOH): $\lambda = 273$ (sh), 282, 311, 326 (sh), 363 (sh) nm.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 282$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 363, 432$ (sh) nm.

IR (ATR) $\nu = 3383, 3342, 3173, 3074, 3002, 2955, 2921, 2833, 1628, 1468, 1442, 1361, 1296, 1279, 1210, 1145, 1109, 1083, 1041, 1009, 981, 854, 839, 772, 738, 726, 673$ cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 2.46 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 6.94 (s, 1 H), 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 11.21 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 20.48 (CH_3), 60.99 (CH_3), 61.42 (CH_3), 100.34 (CH), 108.08 (CH), 109.83 (CH), 116.64 (CH), 117.05 (C), 120.41 (C), 121.15 (CH), 122.60 (C), 136.06 (C), 138.79 (C), 149.09 (C), 153.23 (C), 153.25 (C), 157.46 (C).

MS (EI) m/z (%) = 281 (100) [M^+], 266 (41), 223 (37), 210 (23).

Anal. berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C 72.58, H 5.37, N 4.98; gefunden: C 72.60, H 5.45, N 4.92.

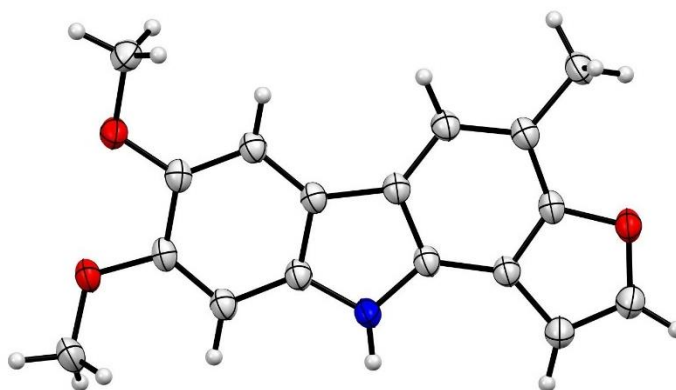


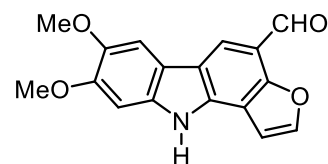
Abbildung 36: ORTEP-Plot der Molekülstruktur des Benzofurans **94**. Thermalellipsoide sind mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit abgebildet.

Tabelle 29: Kristallographische Daten der Verbindung **94**.

Identification code	Kno_mfm85a
Empirical formular	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃
Formular weight	281.30
Temperature	140(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal System	monoclinic
Space group	<i>P</i> 1 21/ <i>n</i> 1
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 11.9414(11) Å <i>b</i> = 6.6807(7) Å <i>c</i> = 18.0344(19) Å
Volume	1359.3(2) Å ³
<i>Z</i>	4
Density (calculated)	1.375 g/cm ³
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	592
Crystal size	0.248 × 0.134 × 0.100 mm
Theta range of data collection	2.391 – 28.358°
Index ranges	–15 ≤ <i>h</i> ≤ 15, –8 ≤ <i>k</i> ≤ 8, –24 ≤ <i>l</i> ≤ 24
Reflections collected	63655
Independent reflections	3369 [<i>R</i> (int) = 0.0620]
Refinement method	full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data/restraints/parameters	3369/0/193
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.098
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0436, <i>wR</i> ₂ = 0.1246
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.0617, <i>wR</i> ₂ = 0.1451
Largest diff. peak and hole	0.489 and –0.542 e/Å ³

10.1.7 Synthese von 7,8-Dimethoxy-10H-furo[3,2-*a*]carbazol-4-carbaldehyd (**46**)

25.9 mg (92.1 μmol , 1.0 Äq.) Furocarbazol **94** werden an Luft in 10 mL eines Gemisches aus MeOH, THF und Wasser (16:3:1) gelöst und auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend werden 92.4 mg (0.407 mmol, 4.4 Äq.) DDQ, gelöst in 2.0 mL THF, über 2 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktionsmischung zutropfen gelassen.



Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für weitere 3 h rühren gelassen. Die entstandene Lösung wird mit Diethylether verdünnt, dreimal mit einer 1 M NaOH-Lösung und einmal mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 1:1) werden 18.8 mg (63.7 μmol , 69%) 7,8-Dimethoxy-10H-furo[3,2-*a*]carbazol-4-carbaldehyd (**46**) als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp $> 260\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

UV (MeOH): $\lambda = 222, 285, 309, 346\text{ nm}$.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 309\text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 346\text{ nm}$.

IR (ATR) $\nu = 3300, 3136, 3110, 2995, 2922, 2835, 1666, 1625, 1592, 1493, 1464, 1360, 1301, 1275, 1234, 1212, 1162, 1150, 1068, 988, 875, 832, 784, 754, 681\text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ (ppm) = 3.88 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 7.28 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 12.11 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ (ppm) = 56.24 (CH_3), 56.50 (CH_3), 95.91 (CH), 103.65 (CH), 104.63 (CH), 112.83 (C), 114.96 (C), 115.81 (C), 118.37 (C), 121.52 (CH), 134.68 (C), 136.75 (C), 145.34 (CH), 145.89 (C), 149.32 (C), 152.19 (C), 188.29 (CHO).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) = 4.00 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 7.04 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.51 (br. s, 1 H), 10.45 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) = 56.31 (CH_3), 56.50 (CH_3), 94.91 (CH), 102.34 (CH), 103.09 (CH), 112.54 (C), 115.63 (C), 116.12 (C), 118.79 (C), 120.23 (CH), 133.68 (C), 136.09 (C), 145.13 (CH), 145.65 (C), 149.30 (C), 153.13 (C), 188.48 (CHO).

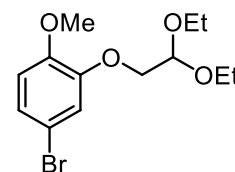
MS (EI) m/z (%) = 295 (100) [M^+], 280 (39), 237 (19), 207 (15), 196 (26), 147 (15).

Anal. berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C 69.15, H 4.44, N 4.74; gefunden: C 68.91, 4.54, 4.51.

10.2 Versuche zur Synthese von 4-Methoxyfuro[3,2-*a*]carbazol (50)

10.2.1 Synthese von 5-Brom-2-methoxyphenyl-2,2-diethoxyethylether (104)

1.00 g (4.93 mmol, 1.0 Äq.) 5-Brom-2-methoxyphenol (**103**) und 817 mg (5.91 mmol, 1.2 Äq.) K_2CO_3 werden in der Siedehitze in 5.0 mL DMF gelöst. Anschließend werden über 45 min 1.06 g (5.38 mmol, 1.1 Äq.) 2-Bromacetaldehyddiethylacetal zur siedenden



Lösung zutropfen gelassen. Die Reaktionsmischung wird für 3.5 h unter Rückfluss rühren gelassen und auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die Mischung wird auf wässrige NaOH-Lösung (1%ig) gegeben und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden ohne weitere Reinigung 1.53 g (4.79 mmol, 97%) 5-Brom-2-methoxyphenyl-2,2-diethoxyethylether (**104**) in ausreichender Reinheit als rotes Öl erhalten.

UV (MeOH): $\lambda = 230, 283 \text{ nm}$.

IR (ATR) $\nu = 2974, 2932, 2876, 2836, 1679, 1499, 1458, 1399, 1323, 1253, 1224, 1179, 1129, 1067, 1022, 934, 862, 796, 773, 622 \text{ cm}^{-1}$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm) = 1.24 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6 H), 3.63 (dq, $J = 7.1, 9.3 \text{ Hz}$, 2 H), 3.76 (dq, $J = 7.1, 9.4 \text{ Hz}$, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.03 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2 H), 4.86 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.04 (dd, $J = 2.3, 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.07 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (126 MHz, $CDCl_3$)

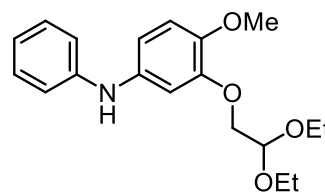
δ (ppm) = 15.31 (2 CH_3), 56.14 (CH_3), 62.87 (2 CH_2), 70.18 (CH_2), 100.58 (CH), 112.54 (C), 113.27 (CH), 117.61 (CH), 124.16 (CH), 148.98 (C), 149.02 (C).

MS (EI) m/z (%) = 320 (6), 318 (6) [M^+], 103 (100), 75 (52), 47 (31).

Anal. berechnet für $C_{13}H_{19}BrO_3$: C 48.92, H 6.00; gefunden: C 48.59, H 6.40.

10.2.2 Synthese von 3-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methoxy-*N*-phenylanilin (105**)**

300 mg (0.940 mmol, 1.0 Äq.) Arylbromid **104**, 114 mg (0.122 mmol, 1.3 Äq.) Anilin (**102**), 429 mg (1.32 mmol, 1.4 Äq.) Cs₂CO₃, 35.1 mg (56.4 µmol, 6.0 mol%) *rac*-BINAP und 12.9 mg (57.5 µmol, 6.1 mol%) Pd(OAc)₂ werden unter



Kühlung mit flüssigem Stickstoff unter Argon gesetzt. 15 mL Toluol werden zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rückfluss für 24 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abkühlen gelassen und über Celite® filtriert (EtOAc). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1). Es werden 290 mg (0.875 mmol, 93 %) 3-(2,2-Diethoxyethoxy)-4-methoxy-*N*-phenylanilin (**105**) als braunes Öl erhalten.

UV (MeOH): $\lambda = 285$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3366, 2975, 2931, 2883, 2830, 1735, 1597, 1511, 1494, 1458, 1413, 1374, 1253, 1228, 1172, 1126, 1064, 1024, 854, 801, 743, 693$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 3.64 (dq, $J = 7.1, 9.5$ Hz, 2 H), 3.76 (dq, $J = 7.1, 9.3$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 4.87 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 5.69 (br. s, 1 H), 6.68 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.219 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.223 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (126 MHz, CDCl₃)

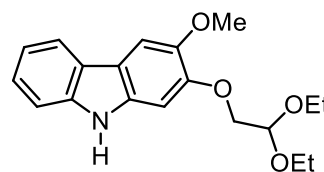
δ (ppm) = 15.32 (2 CH₃), 56.65 (CH₃), 62.81 (2 CH₂), 70.03 (CH₂), 100.68 (2 CH), 107.74 (CH), 112.90 (CH), 113.49 (CH), 116.16 (CH), 119.95 (CH), 129.33 (2 CH), 136.37 (C), 144.58 (C), 145.25 (C), 149.00 (C).

MS (EI) m/z (%) = 331 (100) [M⁺], 215 (17), 200 (43), 186 (28), 167 (26), 103 (68), 75 (42), 47 (24).

Anal. berechnet für C₁₉H₂₅NO₄: C 68.86, H 7.60, N 4.23; gefunden: C 68.60, H 7.96, N 4.58.

10.2.3 Synthese von 2-(2,2-Diethoxyethoxy)-3-methoxy-9H-carbazol (**106**)

30.1 mg (90.8 μmol , 1.0 Äq.) Diarylamin **105**, 2.0 mg (8.9 μmol , 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1.6 mg (12 μmol , 13 mol%) K_2CO_3 und 500 mg Pivalinsäure werden an Luft mit einem Lufterkühler bei 110 °C für 5 h rühren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abkühlen



gelassen, mit Diethylether in einen Scheidetrichter überführt und verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit K_2CO_3 (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether reextrahiert, die vereinigte organische Phase mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (*iso*-Hexan/ EtOAc , 4:1) werden 21.4 mg (65.0 μmol , 72 %) 2-(2,2-Diethoxyethoxy)-3-methoxy-9H-carbazol (**106**) als beiger Feststoff erhalten.

Smp 92.1 – 93.2 °C.

UV (MeOH): $\lambda = 235, 263$ (sh), 304, 344 (sh) nm.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 235$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 372$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3375, 2970, 2927, 2879, 2836, 1612, 1496, 1476, 1455, 1360, 1300, 1196, 1164, 1128, 1073, 1026, 924, 822, 749, 614$ cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 3.58 (dq, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 2 H), 3.68 (dq, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 4.84 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.05 (dt, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1 H), 7.22 (dt, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 10.91 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

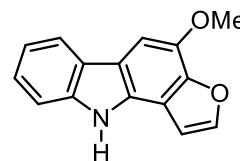
δ (ppm) = 15.37 (2 CH_3), 56.55 (CH_3), 61.98 (2 CH_2), 69.46 (CH_2), 96.54 (CH), 100.16 (CH), 104.10 (CH), 110.73 (CH), 114.99 (C), 118.10 (CH), 119.33 (CH), 122.86 (C), 123.84 (CH), 134.56 (C), 139.68 (C), 143.94 (C), 148.10 (C).

MS (EI) m/z (%) = 329 (98) [M^+], 213 (54), 212 (30), 211 (18), 198 (49), 184 (24), 169 (23), 166 (20), 154 (16), 140 (21), 139 (16), 103 (100), 75 (64), 61 (24), 47 (41).

Anal. berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C 69.28, H 7.04, N 4.25; gefunden: C 69.45, H 7.32, N 4.25.

10.2.4 Synthese von 4-Methoxy-10H-furo[3,2-*a*]carbazol (**50**)

50.6 mg (0.154 mmol) Carbazol **106** und 5.2 mg (10 wt%) Amberlyst 15 werden an Luft in 1.5 mL Chlorbenzol für 23 h unter Rückfluss auf 120 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abkühlen gelassen, über Watte filtriert (CH₂Cl₂) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1) werden 19.6 mg (82.6 µmol, 54 %) 4-Methoxy-10H-furo[3,2-*a*]carbazol (**50**) als beiger Feststoff erhalten.



Smp 118.2 – 119.1 °C.

UV (MeOH): $\lambda = 224, 239, 281, 298, 328, 341$ nm.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 239$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 369$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3388, 3122, 3055, 2998, 2935, 2836, 1491, 1476, 1453, 1435, 1365, 1344, 1312, 1194, 1163, 1113, 1097, 1050, 1012, 976, 876, 824, 743, 682$ cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 4.13 (s, 3 H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.23 (br. s, 1 H).

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD)

δ (ppm) = 4.07 (s, 3 H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.14 (ddd, $J = 0.8, 7.2, 8.0$ Hz, 1 H), 7.30 (ddd, $J = 1.1, 7.1, 8.1$ Hz, 1 H), 7.47 (dt, $J = 0.7, 8.2$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.01 (dt, $J = 0.9, 7.8$ Hz, 1 H).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃/CD₃OD (1:1))

δ (ppm) = 4.09 (s, 3 H), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.15 (dt, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1 H), 7.31 (dt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (151 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 56.55 (CH₃), 97.90 (CH), 103.97 (CH), 110.93 (CH), 113.49 (C), 117.34 (C), 119.44 (CH), 119.48 (CH), 124.15 (C), 124.30 (CH), 126.80 (C), 138.97 (C), 141.13 (C), 144.41 (CH), 145.00 (C).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, CD_3OD)

δ (ppm) = 57.16 (CH_3), 99.38 (CH), 105.36 (CH), 111.90 (CH), 114.97 (C), 118.10 (C), 119.62 (CH), 120.18 (CH), 124.89 (CH), 125.21 (C), 128.87 (C), 140.96 (C), 142.00 (C), 145.38 (CH), 146.33 (C).

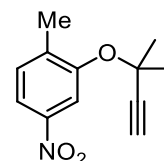
MS (EI) m/z (%) = 237 (64) [M^+], 222 (100), 139 (16).

Anal. berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C 75.94, H 4.67, N 5.90; gefunden: C 75.83, H 4.92, N 5.79.

10.3 Versuche zur Synthese Furoclausin-B (42)

10.3.1 Synthese von 2-((2-Methylbut-3-in-2-yl)oxy)-4-nitrotoluen (116)

6.31 g (75.0 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol werden bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 45 mL Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 14.8 mL (99.2 mmol, 1.3 Äq.) DBU werden 12.2 mL (86.6 mmol, 1.15 Äq.) TFAA über 40 min zur $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Lösung zutropfen gelassen.



In einem weiteren Kolben werden 10.1 g (65.9 mmol) 2-Methyl-5-nitrophenol (**97**) sowie 11.3 mg (0.066 mmol, 0.1 mol%) Kupfer(II)-chlorid Dihydrat in 70 mL Acetonitril gelöst. Nachdem die Lösung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wurde, werden 12.8 mL DBU (85.8 mmol, 1.3 Äq.) langsam zutropfen gelassen. Anschließend wird die zuvor hergestellte Lösung aus aktiviertem 2-Methyl-3-butin-2-ol über 60 min zutropfen gelassen, während die Temperatur weiter bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen. Der vollständige Umsatz wird dünnschichtchromatographisch überprüft und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Toluol extrahiert und die vereinigte organische Phase dreimal mit 2 M Salzsäure, viermal mit K_2CO_3 -Lösung (aq., sat.) und abschließend mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Öl wird gekühlt, um die Kristallisation zu induzieren. Nach Trocknung des entstandenen hellbraunen Feststoffs im Vakuum werden 13.3 g (60.5 mmol, 92 %) 2-((2-Methylbut-3-in-2-yl)oxy)-4-nitrotoluen (**116**) erhalten. Das Produkt wurde in den folgenden Stufen ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Smp $63.8 - 64.1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

UV (MeOH): $\lambda = 211, 228, 279, 324$ (sh) nm.

IR (ATR) $\nu = 3271, 3231, 3088, 2982, 2931, 1590, 1510, 1486, 1340, 1326, 1245, 1227, 1179, 1131, 1090, 971, 866, 810, 739, 695, 671\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) = 1.73 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.68 (s, 1 H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 0.8\text{ Hz}$, 1 H), 7.80 (dd, $J = 8.3, 2.3\text{ Hz}$, 1 H), 8.37 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, CDCl_3)

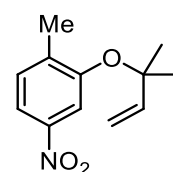
δ (ppm) = 17.34 (CH_3), 29.71 (2 CH_3), 73.12 (C), 75.35 (C), 84.90 (CH), 112.91 (CH), 117.02 (CH), 130.86 (CH), 138.26 (C), 146.77 (C), 154.48 (C).

MS (EI) m/z (%) = 219 (8) [M^+], 204 (100), 174 (23), 158 (66), 145 (10), 128 (26), 115 (34), 103 (13), 89 (19), 77 (20), 63 (26), 51 (26), 39 (36).

Anal. berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 65.74, H 5.98, N 6.39; gefunden: C 65.70, H 6.14, N 6.49.

10.3.2 Synthese von 2-((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)-4-nitrotoluen (**111**)

6.14 g (28.0 mmol) 2-((2-Methylbut-3-yn-2-yl)oxy)-4-nitrotoluen (**116**) werden in 120 mL EtOAc gelöst und 613 mg (10 wt%) Lindlar-Katalysator sowie 9.8 mL (83.4 mmol, 3 Äq.) Chinolin werden zur Lösung gegeben. Die Suspension wird für 1 h unter 1 atm Wasserstoff bei Raumtemperatur rühren gelassen. Der vollständige Umsatz wird dünnschichtchromatographisch überprüft und der Katalysator über Celite® abfiltriert (EtOAc). Die organische Phase wird dreimal mit 2 M Salzsäure, dreimal mit NaHCO_3 -Lösung (aq., sat.) und einmal mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1). Es werden 5.38 g (24.3 mmol, 87 %) 2-((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)-4-nitrotoluen (**111**) als rote Flüssigkeit erhalten.



^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) = 1.54 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 5.23 – 5.33 (m, 2 H), 6.13 (dd, J = 17.7, 10.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, CDCl_3)

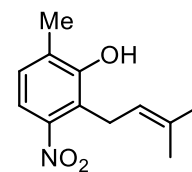
δ (ppm) = 17.44 (CH_3), 27.26 (2 CH_3), 80.90 (C), 112.66 (CH), 114.80 (CH_2), 116.30 (CH), 130.68 (CH), 138.12 (C), 143.51 (CH), 146.57 (C), 154.98 (C).

MS (ESI, -50 V) m/z = 219.8 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, 440.6 [$2\text{M}-\text{H}$] $^-$.

Aufgrund von anteiliger, spontaner Umlagerung des Produkts **111** zum Prenylphenol **108** wurde keine weiteren analytischen Daten aufgenommen.

10.3.3 Synthese von 6-Methyl-3-nitro-2-prenylphenol (**108**)

2.01 g (9.08 mmol) 2-((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)-4-nitrotoluen (**111**) werden an Luft in 60 mL Xylen gelöst und für 1 h bei 140 °C rühren gelassen. Der vollständige Umsatz wird dünnenschichtchromatographisch überprüft und die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen.



Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1). Das erhaltene Öl wird zum Erzwngen der Kristallisation auf 0 °C gekühlt. Nach Trocknung im Vakuum werden 1.85 g (8.36 mmol, 92 %) 6-Methyl-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3-nitrophenol (**108**) als farblose Kristalle erhalten.

Smp 64.9 – 66.0 °C.

UV (MeOH): λ = 242, 277, 326 (sh) nm.

IR (ATR) ν = 3437, 2982, 2964, 2911, 2854, 1602, 1576, 1559, 1522, 1462, 1443, 1417, 1327, 1263, 1225, 1172, 1153, 1017, 965, 936, 844, 813, 733, 631 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.79 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 3.56 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.26 (ddt, J = 8.4, 5.5, 1.4 Hz, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (126 MHz, CDCl₃)

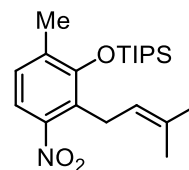
δ (ppm) = 16.52 (CH₃), 18.13 (CH₃), 25.78 (CH₂), 25.95 (CH₃), 116.41 (CH), 120.18 (CH), 120.89 (C), 128.64 (CH), 130.42 (C), 136.83 (C), 149.02 (C), 153.95 (C).

MS (ESI, +10 V) m/z = 222.0 [M+H]⁺, 239.0 [M+NH₄]⁺; MS (ESI, -50 V) m/z = 219.8 [M-H]⁻, 440.7 [2M-H]⁻.

Anal. berechnet für C₁₂H₁₅NO₃: C 65.14, H 6.83, N 6.33; gefunden: C 65.51, H 6.78, N 6.29.

10.3.4 Synthese von (6-Methyl-2-prenyl-3-nitrophenyl)triisopropylsilylether (125)

2.90 g (13.1 mmol) 6-Methyl-3-nitro-2-prenylphenol (**108**) und 320 mg (2.62 mmol, 0.2 Äq.) 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin werden in 90 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit 4.2 mL (30.3 mmol, 2.3 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 10 min bei Raumtemperatur rühren gelassen. Anschließend werden 3.6 mL (17 mmol, 1.3 Äq.) Triisopropylsilylchlorid tropfenweise zugegeben. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen, bevor weitere 0.72 mL (3.4 mmol, 0.26 Äq.) Triisopropylsilylchlorid zugegeben werden und 5 h bei Raumtemperatur weiter rühren gelassen wird. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinte organische Phase wird zweimal mit NH₄Cl-Lösung (aq., sat.) und einmal mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1) werden 4.71 g (12.5 mmol, 94%) (6-Methyl-2-prenyl-3-nitrophenyl)triisopropylsilylether (**125**) als farbloser Feststoff erhalten.



Smp 59.8 – 61.4 °C.

UV (MeOH): λ = 240, 274, 332 (sh) nm.

IR (ATR) ν = 2945, 2867, 1558, 1523, 1460, 1353, 1269 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.09 – 1.14 (m, 18 H), 1.33 (sept, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.64 (dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 6 H), 2.32 (s, 3 H) 3.62 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.97 (tt, J = 6.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (126 MHz, CDCl₃)

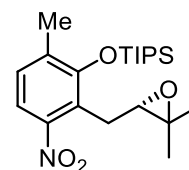
δ (ppm) = 14.39 (3 CH), 18.10 (6 CH₃), 18.64 (2 CH₃), 25.49 (CH₂), 25.59 (CH₃), 117.41 (CH), 121.21 (CH), 127.31 (C), 128.49 (CH), 133.64 (C), 134.00 (C), 149.78 (C), 153.92 (C).

MS (ESI, +25 V) m/z = 378.6 [M+H]⁺, 395.4 [M+NH₄]⁺.

Anal. berechnet für C₂₁H₃₅NO₃Si: C 66.80, H 9.34, N 3.71; gefunden: C 67.11, H 9.67, N 3.67.

10.3.5 Synthese von (S)-2-((3,3-Dimethyloxiran-2-yl)methyl)-6-methyl-3-nitrophenyltriisopropylsilylether ((S)-126)

1.48 g (3.92 mmol) Nitrobenzen **125**, 758 mg (2.51 mmol, 64 mol%) Keton **ent-127** und 50.1 mg (0.148 mmol, 3.8 mol%) Bu₄NHSO₄ werden an Luft in 69 mL eines Gemisches aus Dimethoxymethan und Acetonitril (2:1) gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und 40 mL einer Pufferlösung (K₂CO₃ (0.1 M) und HOAc (0.08



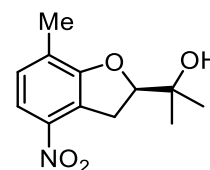
M) in Wasser) werden zugegeben. Unter heftigem Rühren werden 23 mL einer wässrigen Lösung von KOH (1.47 M) und eine Lösung von 5.78 g (18.8 mmol, 4.8 Äq.) Oxone® und Na₂EDTA (4·10⁻⁴ M) in 23 mL Wasser über zwei separate Spritzen über 2 h zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei 0 °C für weitere zwei Stunden rühren gelassen und dann durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat.) abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 1.72 g Rohprodukt als gelbes Öl erhalten. Die folgenden Reaktionen fanden ohne weitere Reinigung des Rohproduktes statt. Das Enantiomer (**R**)-**126** wurde analog dieser Vorschrift unter Verwendung von Keton **127** dargestellt.

10.3.6 Synthese von (rac)-2-((3,3-Dimethyloxiran-2-yl)methyl)-6-methyl-3-nitrophenyltriisopropylsilylether (rac-126)

7.51 g (19.9 mmol) Nitrobenzen **125** werden in 120 mL Chloroform an Luft gelöst und 40 mL einer wässrigen NaHCO₃-Lösung (0.5 M) werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und 4.10 g (23.8 mmol, 1.2 Äq.) 3-Chlorperoxybenzoesäure werden langsam portionsweise zugegeben. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur für 1.5 h rühren gelassen und anschließend durch Zugabe von Wasser bei 0 °C abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Na₂S₂O₃-Lösung (aq., sat.), NaHCO₃-Lösung (aq., sat.) und abschließend mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 7.54 g Rohprodukt in Form eines roten Öles erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

10.3.7 Synthese von (*R*)-2-(7-Methyl-4-nitro-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)propan-2-ol (*(R)*-124)

Das Rohprodukt aus 10.3.6 (1.72 g) wird in THF (90 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 9.0 mL TBAF (1 M in THF, 9.0 mmol) werden über 1 h bei 0 °C zur Reaktionsmischung tropfen gelassen. Die Reaktionsmischung wird in einen Scheidetrichter überführt (EtOAc) und vier Mal mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die



organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 5:1 auf 5:2) werden 891 mg (3.75 mmol, 96% über 2 Stufen, 99.9 %ee) Benzodihydrofurane (*(R)*-124) als gelbe Kristalle erhalten.

Das Enantiomer (*S*)-124 sowie das Racemat *rac*-124 wurden mit der gleichen Methode unter Verwendung des Epoxids (*R*)-126 und *rac*-126 synthetisiert und lieferten ähnliche Ausbeuten (99% über zwei Stufen für (*S*)-124 und 96% über zwei Stufen für *rac*-124).

(*R*)-124: Smp 100.7 – 103.7 °C.

Drehwerte:

(*R*)-124: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.9$ (c 1.0 in MeOH).

(*S*)-124: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.5$ (c 1.0 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda = 218, 243, 284, 346$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3541, 2971, 2926, 2863, 1600, 1508, 1340, 1312, 1207, 1150, 1124, 1057, 1037, 978, 935, 817, 744$ cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.25 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.81 (br. s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 3.64 (m, $J = 9.4$ Hz, 2 H), 4.71 (dd, $J = 9.4, 8.7$ Hz, 1 H), 7.06 – 7.10 (m, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (151 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 15.80 (CH₃), 24.17 (CH₃), 26.16 (CH₃), 32.75 (CH₂), 71.91 (C), 89.91 (CH), 116.06 (CH), 123.71 (C), 126.73 (C), 130.04 (CH), 143.46 (C), 159.58 (C).

MS (EI) m/z (%) = 237 (10) [M⁺], 162 (77), 131 (64), 103 (24), 91 (22), 77 (38), 59 (100), 43 (61).

Anal. berechnet für: $C_{12}H_{15}NO_4$: C 60.75, H 6.37, N 5.90; gefunden: C 60.72, H 6.39, N 5.71.

Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung einer Cellulose-Phase (Nucleocel delta-rp-Säule von Macherey-Nagel) bestimmt. Parameter: 60% H_2O , 40% MeCN (isokratische Elution) bei 0.7 mL min^{-1} , $10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

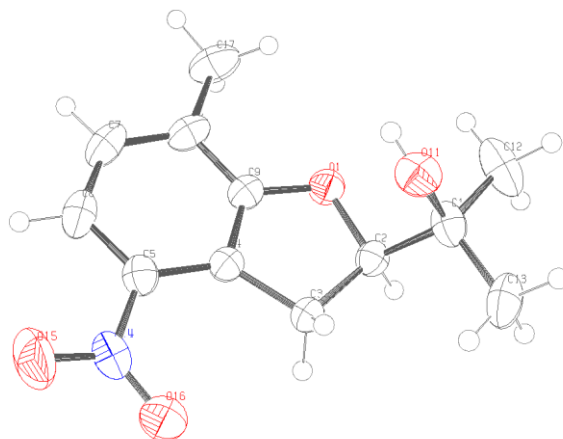


Abbildung 37: ORTEP-Plot der Molekülstruktur des Benzofurans **124**. Thermalellipsoide sind mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit abgebildet.

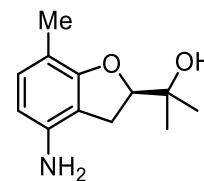
Tabelle 30: Kristallographische Daten der Verbindung **124**.

Identification code	CCDC 1866291
Empirical formular	$C_{12}H_{15}NO_4$
Formular weight	237.25
Temperature	198(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal System	orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
Unit cell dimensions	$a = 8.48940(10)\text{ Å}$ $b = 11.0722(2)\text{ Å}$ $c = 12.8612(2)\text{ Å}$
Volume	$1208.91(3)\text{ Å}^3$
Z	4
Density (calculated)	1.304 g/cm
Absorbtion coefficient	0.820 mm^{-1}
$F(000)$	504
Crystal size	$0.368 \times 0.104 \times 0.090\text{ mm}$
Theta range of data collection	$5.271 - 68.218^{\circ}$

Index ranges	$-8 \leq h \leq 9, -13 \leq k \leq 13, -15 \leq l \leq 15$
Reflections collected	14656
Independent reflections	2207 [R(int) = 0.0243]
Refinement method	full-matrix least-squares on F^2
Data/restraints/parameters	2207/0/162
Goodness-of-fit on F^2	1.054
Final R indices [$>2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0276, wR_2 = 0.0763$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0281, wR_2 = 0.0766$
Absolute structure parameter ¹⁶⁶	0.09(3)
Extinction coefficient	0.0025(6)
Largest diff. peak and hole	0.173 and $-0.111 \text{ e}/\text{\AA}^3$

10.3.8 Synthese von (*R*)-2-(4-Amino-7-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)propan-2-ol ((*R*)-109)

765 mg (3.22 mmol) Dihydrobenzofuran (**R**)-124 werden in 70 mL EtOAc gelöst und 70.6 mg (0.311 mmol, 10 mol%) Platin(IV)-oxid werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm. H₂) rühren gelassen. Der vollständige Umsatz wird



dünnschichtchromatographisch überprüft und die Reaktionsmischung über Celite® filtriert (EtOAc). Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*iso*-Hexan/EtOAc, 1:2). Es werden 605 mg (2.92 mmol, 91 %) Anilin (**R**)-109 als bräunliches Öl erhalten.

Das Enantiomer (**S**)-109 sowie das Racemat *rac*-109 wurden mit der gleichen Methode unter Verwendung des Nitroaromaten (**S**)-124 und *rac*-124 synthetisiert und lieferten ähnliche Ausbeuten (96 % für (**S**)-109 und 96 % für *rac*-109).

Drehwerte:

(**R**)-109: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62.7$ (*c* 1.0 in MeOH).

(**S**)-109: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +66.0$ (*c* 1.0 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda = 211, 289 \text{ nm}$.

IR (ATR) $\nu = 3346, 2974, 2929, 2056, 2030, 2009, 1638, 1604, 1571, 1502, 1458, 1434, 1323, 1200, 1170, 1151, 1124, 1055, 969, 937, 862, 793 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.22 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.96 (dd, *J* = 9.0, 4.1 Hz, 2 H), 3.43 (br. s, 1 H), 4.62 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (151 MHz, CDCl₃)

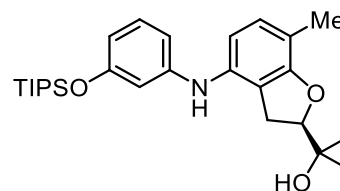
δ (ppm) = 14.65 (CH₃), 24.12 (CH₃), 26.25 (CH₃), 28.57 (CH₂), 71.98 (C), 89.12 (CH), 107.69 (CH), 109.80 (C), 111.43 (C), 130.08 (CH), 140.96 (C), 158.64 (C).

MS (EI) *m/z* (%) = 207 (36) [M⁺], 174 (24), 148 (100), 133 (27), 120 (45), 106 (32), 91 (30), 77 (22), 59 (69), 43 (58).

HRMS: berechnet für C₁₂H₁₇NO₂: 207.1259; gefunden: 207.1254.

10.3.9 Synthese von (*R*)-2-(7-Methyl-4-((3-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)amino)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)propan-2-ol ((*R*)-128)

128 mg (0.618 mmol, 1.1 Äq.) Anilin (**R**)-109, 237 mg (0.727 mmol, 1.3 Äq.) Cs₂CO₃, 7.2 mg (32 µmol, 6 mol%) Pd(OAc)₂ und *rac*-BINAP (38.3 mg, 61.5 µmol, 11 mol%) werden in 12 mL Toluol gelöst und unter Rückfluss auf 110 °C erhitzt. Anschließend wird 3-Bromphenyltriisopropylsilylether (**110**, 180 mg, 0.547 mmol, 1 Äq.), gelöst in 4.5 mL Toluol, tropfenweise zur siedenden Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 110 °C rühren gelassen und dann über Celite® filtriert (EtOAc). Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 5:1) wird Diarylamin (**R**)-128 (231 mg, 0.507 mmol, 93 %) als bräunliches Öl erhalten.



Das Enantiomer (**S**)-128 sowie das Racemat *rac*-128 wurden mit der gleichen Methode unter Verwendung des Anilins (**S**)-109 und *rac*-109 synthetisiert und lieferten ähnliche Ausbeuten (83 % für (**S**)-128 und 95 % für *rac*-128). Das Racemat *rac*-128 wurde als hellbrauner, amorpher Feststoff erhalten.

rac-128: Smp 97.2 – 98.1 °C.

Drehwerte:

(**R**)-128: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.7$ (c 1.0 in MeOH).

(**S**)-128: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57.0$ (c 1.0 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda = 215, 282 \text{ nm}$.

IR (ATR) $\nu = 3528, 3366, 2971, 2941, 2865, 1600, 1519, 1499, 1464, 1333, 1283, 1189, 1151, 1119, 1064, 1047, 986, 940, 883, 864, 834, 799, 771, 684, 641 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.09 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 18 H), 1.21 (s, 3 H), 1.24 (spt, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.94 (s, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 3.00 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2 H), 4.62 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 6.43 (ddd, $J = 7.9, 2.3, 1.1 \text{ Hz}$, 1 H), 6.50 (t, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H), 6.52 (ddd, $J = 7.9, 2.3, 0.8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.06 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, CDCl_3)

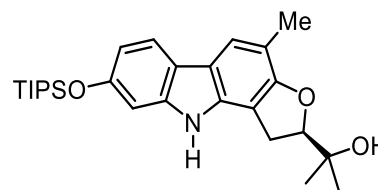
δ (ppm) = 12.82 (3 CH), 14.88 (CH_3), 18.09 (6 CH_3), 24.04 (CH_3), 26.24 (CH_3), 29.48 (CH_2), 72.03 (C), 89.23 (CH), 109.16 (CH), 110.52 (CH), 111.05 (CH), 112.34 (CH), 113.08 (C), 116.55 (C), 129.90 (CH), 129.94 (CH), 137.48 (C), 144.79 (C), 157.21 (C), 158.86 (C).

MS (EI) m/z (%) = 455 (100) [M^+], 412 (22), 396 (50), 59 (53), 43 (34).

Anal. berechnet für: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$: C 71.16, H 9.07, N 3.07; gefunden: C 71.47, H 9.34, N 3.06.

10.3.10 Synthese von (*R*)-2-(2-Hydroxyprop-2-yl)-4-methyl-8-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2-dihydro-10*H*-furo[3,2-*a*]carbazol (*R*)-107

Eine Mischung aus 101 mg (0.222 mmol) Diarylamin (**R**)-128, 2.6 mg (12 μmol , 4.5 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 101 mg (0.556 mmol, 2.5 Äq.) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, und 1.0 mL AcOH wird an Luft für 15 min in einem Mikrowellenreaktor auf 130 °C erhitzt. Anschließend wird eine weiteres Mal 2.6 mg (12 μmol , 4.5 mol%)



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 15 min auf 130 °C erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Diethylether verdünnt und dreimal mit K_2CO_3 -Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigte organische Phase mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*iso*-Hexan/EtOAc, 5:1) gereinigt. Es werden 70.9 mg (0.156 mmol, 71%) Carbazol (**R**)-107 als hellbrauner, amorpher Feststoff erhalten.

Das Enantiomer (**S**)-107 sowie das Racemat **rac**-107 wurden mit der gleichen Methode unter Verwendung des Anilins (**S**)-128 und **rac**-128 synthetisiert und lieferten ähnliche Ausbeuten (69 % für (**S**)-107 und 72 % für **rac**-107).

(**R**)-107: Smp 201.9 – 203.5 °C.

rac-107: Smp 200.3 – 201.8 °C.

Drehwerte:

(**R**)-107: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.2$ (c 1.0 in MeOH).

(**S**)-107: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +57.6$ (c 1.0 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda = 213, 240, 266, 312, 325$ nm.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 240$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 353$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3576, 3373, 2942, 2864, 1621, 1497, 1452, 1389, 1322, 1276, 1238, 1205, 1171, 1152, 1125, 1069, 970, 956, 884, 832, 805, 715, 688, 648$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.11 – 1.13 (m, 18 H), 1.26 (s, 3 H), 1.29 (dq, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.00 (s, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 3.30 (dt, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 2 H), 4.74 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (126 MHz, CDCl₃)

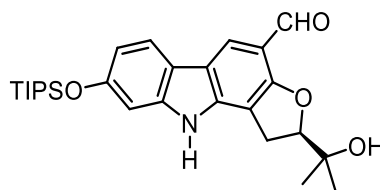
δ (ppm) = 12.84 (3 CH), 15.78 (CH₃), 18.12 (6 CH₃), 24.30 (CH₃), 26.38 (CH₃), 28.97 (CH₂), 72.14 (C), 89.36 (CH), 101.67 (CH), 106.34 (C), 112.27 (C), 113.10 (CH), 118.11 (C), 118.41 (C), 119.57 (CH), 119.80 (CH), 135.05 (C), 140.80 (C), 154.24 (C), 156.95 (C).

MS (ESI, +25 V) $m/z = 454.5$ [M+H]⁺, 924.0 [2M+NH₄]⁺; MS (ESI, -75 V) $m/z = 452.3$ [M-H]⁻.

Anal. berechnet für: C₂₇H₃₉NO₃Si: C 71.48, H 8.66, N 3.09; gefunden: C 71.67, H 9.06, N 3.06.

10.3.11 Synthese von (*R*)-2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-8-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2-dihydro-10*H*-furo[3,2-*a*]carbazol-4-carbaldehyd ((*R*)-129)

50.3 mg (0.111 mmol, 1.0 Äq.) Dihydrofurocarbazol (*R*)-107 werden an Luft in 20 mL eines Gemisches aus Methanol, THF und Wasser (16:3:1) gelöst und auf -15 °C gekühlt. Zu der Reaktionslösung werden portionsweise 84.1 mg (0.370 mmol, 3.3 Äq.) DDQ gegeben und die Reaktionsmischung wird für 20 min



bei -15 °C weiter rühren gelassen. Es wird Diethylether zugegeben und die organische Phase dreimal mit NaOH-Lösung (aq., 2.0 M) und einmal mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 5:1 auf 2:1) werden 29.9 mg (0.06 mmol, 58%) (*R*)-2-(2-

Hydroxypropan-2-yl)-8-((triisopropylsilyl)oxy)-1,10-dihydro-2*H*-furo[3,2-*a*]carbazol-4-carbaldehyd ((**R**)-**129**) als hellgelber Feststoff erhalten.

Das Enantiomer (**S**)-**129** sowie das Racemat **rac-129** wurden mit der gleichen Methode unter Verwendung des Furocarbazols (**S**)-**107** und **rac-107** synthetisiert und lieferten ähnliche Ausbeuten (60% für (**S**)-**129** und 57% für **rac-129**).

(**R**)-**129**: Smp. > 230 °C (Zers.).

rac-129: Smp 221.2 – 224.3 °C.

Drehwerte:

(**R**)-**129**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.5$ (*c* 0.8 in MeOH).

(**S**)-**129**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.1$ (*c* 1.0 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda = 236, 252, 301, 324$ (sh), 346 nm.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 301$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 348, 526$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3198, 2942, 2866, 1665, 1623, 1592, 1504, 1466, 1444, 1325, 1224, 1158, 1075, 995, 964, 884, 834, 804, 679, 636$ cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ (ppm) = 1.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 18 H), 1.24 – 1.34 (m, 6 H), 1.44 (s, 3 H), 2.03 (br. s, 1 H), 3.26 (dd, *J* = 14.8, 9.5 Hz, 1 H), 3.35 (dd, *J* = 14.8, 8.5 Hz, 1 H), 4.90 (dd, *J* = 9.5, 8.5 Hz, 1 H), 6.82 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.88 (br. s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H).

¹³C-NMR und DEPT (126 MHz, CDCl₃)

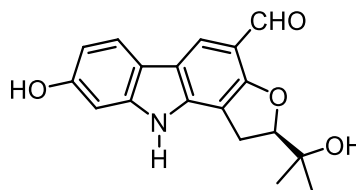
δ (ppm) = 12.85 (3 CH), 18.10 (6 CH₃), 24.59 (CH₃), 26.30 (CH₃), 27.87 (CH₂), 71.94 (C), 91.50 (CH), 102.14 (CH), 107.52 (C), 114.16 (C), 114.38 (CH), 118.12 (C), 118.91 (CH), 119.53 (C), 120.80 (CH), 141.12 (C), 141.65 (C), 155.44 (C), 161.24 (C), 188.38 (CH).

MS (ESI, +25 V) *m/z* = 468.4 [M+H]⁺; MS (ESI, -75 V) *m/z* = 466.0 [M-H]⁻.

Anal. berechnet für: C₂₇H₃₇NO₄Si: C 69.34, H 7.97, N 2.99; gefunden: C 69.35, H 8.17, N 2.94.

10.3.12 Synthese von Furoclausin-B (42)

97.4 mg (0.21 mmol, 1.0 Äq.) Dihydrofurocarbazol (**R**)-**129** werden in 25 mL THF gelöst und 0.01 mL Wasser werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 0.33 mL (1 M in THF, 0.33 mmol, 1.6 Äq.) TBAF werden tropfenweise zugegeben. Nach 20 min Reaktionszeit bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden weitere 0.33 mL (0.33 mmol, 1 M in THF, 1.6 Äq.) TBAF zugetropft und 20 min bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ weiter rühren gelassen. Der vollständige Umsatz wird dünnschichtchromatographisch überprüft und die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt. NaCl-Lösung (aq., sat.) wird zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase weitere zwei Male mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc/MeOH, 30:70:1) und anschließender Filtration über Watte werden 58.7 mg (0.19 mmol, 91%, 99.5%*ee*) Furoclausin-B (**42**) als hellgelber Feststoff erhalten.



Das Enantiomer **ent-42** sowie das Racemat **rac-42** wurden mit der gleichen Methode unter Verwendung des Furocarbazols (**S**)-**129** und **rac-129** synthetisiert und lieferten ähnliche Ausbeuten (90% für (**S**)-**129** und 87% für **rac-129**).

42: Smp $>230\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

rac-42: Smp $>230\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

Drehwerte:

42: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.4$ (*c* 1.1 in MeOH).

ent-42: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.9$ (*c* 1.0 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda = 236, 242$ (sh), 252, 300, 322 (sh), 344 nm.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 300$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 346, 542$ nm.

IR (ATR) $\nu = 3198, 2942, 2866, 1665, 1623, 1592, 1504, 1466, 1444, 1325, 1224, 1158, 1075, 995, 964, 884, 834, 804, 679, 636\text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (600 MHz, Aceton- d_6)

δ (ppm) = 1.28 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 3.32 – 3.47 (m, 2 H), 3.78 (s, 1 H), 4.92 (dd, J = 9.5, 7.9 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.45 (br. s, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 10.35 (br. s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, Aceton- d_6)

δ (ppm) = 25.74 (CH_3), 25.97 (CH_3), 28.49 (CH_2), 71.58 (C), 71.70 (C), 92.29 (CH), 108.86 (CH), 108.92 (CH), 114.51 (C), 117.03 (CH), 117.71 (C), 120.12 (C), 121.57 (CH), 142.31 (C), 143.63 (C), 143.77 (C), 162.61 (C), 187.65 (CH).

MS (ESI, +10 V) m/z = 312.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (ESI, -25 V) m/z = 309.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

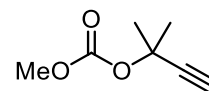
Anal. berechnet für: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C 69.44, H 5.50, N 4.50; gefunden: C 69.56, H 5.73, N 4.43.

Der Enantiomerenüberschuss wurde durch chirale Umkehrphasen-HPLC unter Verwendung einer Cellulose-Phase (Nucleocel delta-rp-Säule von Macherey-Nagel) bestimmt. Parameter: 60% H_2O , 40% MeCN (isokratische Elution) bei 0.3 mL min^{-1} , 10°C .

10.4 Versuche zur Synthese einer gemeinsamen Vorstufe von Clausin-T (43), Clauszolin E (45) und Guillauminin-B (44)

10.4.1 Synthese von Methyl-(2-methylbut-3-in-2-yl)-carbonat (179)

2.50 g (29.8 mmol) 2-Methylbut-3-in-2-ol werden bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren, in 35 mL THF (entgast) gelöst und 18.8 mL (30.1 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan) werden über 30 min zur $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Lösung zutropfen gelassen. Anschließend wird 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren gelassen. Es wird auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 2.92 mL (37.7 mmol, 1.3 Äq.) Methylchlorformiat über 10 min zutropfen gelassen. Es wird für 45 min bei Raumtemperatur rühren gelassen und anschließend durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Reaktionsmischung wird im Scheidetrichter mit Diethylether versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit wenig Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Vakuum nicht unter 100 mbar) und der Rückstand in einen kleinen Kolben überführt. Der Rückstand wird fraktioniert (Ölbadtemp.: $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mbar). Es werden 4.23 g (29.8 mmol, 100%) Methyl (2-methylbut-3-in-2-yl)-carbonat (179) als farblose Flüssigkeit erhalten.



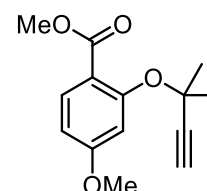
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) = 1.71 (s, 6 H), 2.56 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H).

Für weitere analytische Daten: siehe Lit.¹⁶⁷

10.4.2 Synthese von 4-Methoxy-2-((2-methylbut-3-in-2-yl)oxy)benzoesäuremethylester (168)

1.00 g (5.50 mmol) 4-Methoxysalicylsäuremethylester (167) werden in 20 mL MeCN gelöst. Die Lösung wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es werden 7.8 mg (0.05 mmol, 0.84 mol%) Kupfer(II)-chlorid Dihydrat und 1.25 g (8.79 mmol, 1.6 Äq.) Methyl-(2-methylbut-3-in-2-yl)-carbonat im Argongegenstrom zugegeben. Nach 10 min rühren lassen unter Durchleitung von Argon durch die Reaktionsmischung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 1.1 mL (7.37 mmol, 1.3 Äq.) DBU langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 1 h unter Durchleitung von Argon bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, und anschließend für 6 h bei $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ rühren gelassen. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch überprüft. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend in EtOAc



gelöst. Die organische Phase wird dreimal mit NH_4Cl -Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit EtOAc reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 19:1) werden 918 mg (3.70 mmol, 67 %) 4-Methyl-2-((2-methylbut-3-en-2-yl)oxy)benzoesäuremethylester (**168**) als farblose Flüssigkeit erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) = 1.68 (s, 6 H), 2.59 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.63 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (126 MHz, CDCl_3)

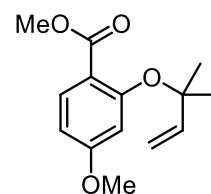
δ (ppm) = 29.26 (2 CH_3), 51.57 (CH_3), 55.42 (CH_3), 73.87 (CH), 74.02 (C), 86.19 (C), 107.77 (CH), 108.37 (CH), 117.21 (C), 132.99 (CH), 157.31 (C), 163.37 (C), 166.52 (C).

MS (ESI, +25 V) m/z = 249.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Für weitere analytische Daten: siehe Lit.¹⁰⁴

10.4.3 Synthese von 4-Methoxy-2-((2-methylbut-3-en-2-yl)oxy)benzoesäuremethylester (**169**)

507 mg (2.04 mmol) 4-Methyl-2-((2-methylbut-3-en-2-yl)oxy)benzoesäuremethylester (**168**) und 51.0 mg (10 wt%) Lindlar-Katalysator werden unter Argon gesetzt und in 7.5 mL EtOAc gelöst. Die Reaktionsmischung wird mit 0.70 mL (5.9 mmol, 2.9 Äq.) Chinolin versetzt und dreimal mit Wasserstoff gespült. Anschließend wird für 1 h bei Raumtemperatur unter 1 atm Wasserstoff rühren gelassen. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatographisch überprüft. Die Reaktionsmischung wird über Celite® filtriert (EtOAc) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *iso*-Hexan/EtOAc, 19:1) werden 452 mg (1.80 mmol, 88 %) 4-Methoxy-2-((2-methylbut-3-en-2-yl)oxy)benzoesäuremethylester (**169**) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

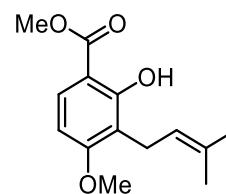
δ (ppm) = 1.50 (s, 6 H), 3.77 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.14 – 5.24 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 17.7, 10.9 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H).

MS (ESI, +25 V) m/z = 251.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Für weitere analytische Daten: siehe Lit.¹⁰⁴

10.4.4 Synthese von 2-Hydroxy-4-methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzoesäuremethylester (**170**)

2.00 g (8.00 mmol) 4-Methoxy-2-((2-methylbut-3-en-2-yl)oxy)benzoesäuremethylester (**169**) werden in 20 mL DMF gelöst und unter Rückfluss auf 120 °C erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 6 h wird der vollständige Umsatz dünn-schichtchromatographisch überprüft. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer im Hochvakuum entfernt (60 °C) und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*iso*-Hexan/EtOAc, 19:1). Es werden 1.86 g (7.43 mmol, 93%) 2-Hydroxy-4-methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzoesäuremethylester (**170**) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

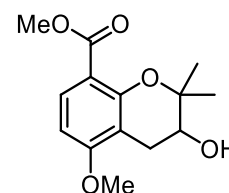
δ (ppm) = 1.68 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 3.36 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 5.19 (tt, J = 10.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 11.05 (s, 1 H).

MS (ESI, +10 V) m/z = 251.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (ESI, -25 V) m/z = 248.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Für weitere analytische Daten: siehe Lit.¹⁰⁴

10.4.5 Synthese von 3-Hydroxy-5-methoxy-2,2-dimethylchroman-8-carbonsäuremethylester (**172**)

976 mg (3.90 mmol, 1.0 Äq.) Salicylsäureester **170** werden an Luft in 16 mL CHCl_3 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionsmischung werden 327 mg (3.89 mmol, 1.0 Äq.) NaHCO_3 , gelöst in 8.0 mL Wasser, und anschließend portionsweise 1.05 g (77%ig, 4.69 mmol, 1.2 Äq.) *m*CPBA gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 4 h bei 0 °C rühren gelassen. Es wird Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und NaHCO_3 -Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 reextrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 19:1) werden 626 mg (2.35 mmol, 60%) 3-Hydroxy-5-methoxy-2,2-dimethylchroman-8-carbonsäuremethylester (**172**) als farbloses Öl erhalten.



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3)

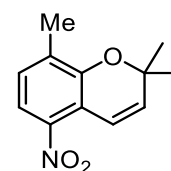
δ (ppm) = 1.36 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.67 (dd, $J = 17.7, 5.6$ Hz, 1 H), 2.90 (dd, $J = 17.8, 5.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 – 3.92 (m, 1 H), 6.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H).

MS (ESI, +10 V) $m/z = 267.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (ESI, –25 V) $m/z = 264.9$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Für weitere analytische Daten: siehe Lit.¹⁰⁴

10.4.6 Synthese von 2,2,8-Trimethyl-5-nitro-2H-chromen (**187**)

5.60 g (25.8 mmol) Propargylether **116** werden in 30 mL *o*-Xylen gelöst und 18 h bei 140 °C unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*iso*-Hexan/EtOAc, 4:1) gereinigt. Nach Kristallisation unter Kühlung werden 4.21 g (19.2 mmol, 74%) 2,2,8-Trimethyl-5-nitro-2H-chromen (**187**) als bräunlich gelber Feststoff erhalten.



^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ (ppm) = 1.42 (s, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 6.07 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3, 1 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ (ppm) = 15.80 (CH_3), 27.06 (2 CH_3), 75.96 (C), 114.78 (C), 116.39 (CH), 117.11 (CH), 129.79 (CH), 132.18 (C), 134.78 (CH), 143.82 (C), 151.01 (C).

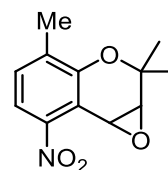
MS (EI) m/z (%) = 219 (12) [M^+], 204 (100), 158 (50), 128 (9), 115 (9), 77 (7), 63 (5), 51 (4), 39 (5).

Anal. berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 65.74, H 5.98, N 6.39; gemessen: C 65.97, H 5.98, N 6.26.

Für weitere analytische Daten: siehe Lit.¹⁵²

10.4.7 Synthese von 2,2,4-Trimethyl-7-nitro-1a,7b-dihydro-2H-oxireno[2,3-c]chromen (190)

1.00 g (4.56 mmol) Nitrochromen **187** werden an Luft in 25 mL CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur hergestellten Lösung werden bei 0 °C 1.12 g (5.00 mmol, 1.1 Äq.) *m*CPBA in 12.5 mL CH_2Cl_2 gelöst langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 3 h bei 0 °C und anschließend für 12 h bei 21 °C rühren gelassen. Die hellgelbe Lösung wird einmal mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat.), zweimal mit NaHCO_3 -Lösung (aq., sat.) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1) werden 885 mg (3.76 mmol, 82 %) 2,2,4-Trimethyl-7-nitro-1a,7b-dihydro-2H-oxireno[2,3-c]chromen (**190**) als hellbrauner Feststoff erhalten.



Smp 82.8 – 84.1 °C.

UV (MeOH): λ = 224, 245, 279, 332 nm.

IR (ATR) ν = 3098, 2982, 2933, 2860, 1898, 1615, 1559, 1523, 1421, 1345, 1271, 1232, 1207, 1159, 910, 890, 825, 805, 790, 761, 739, 685, 642, 616 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ (ppm) = 1.30 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.58 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.74 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ und DEPT (126 MHz, CDCl_3)

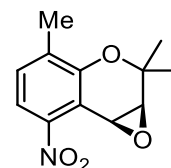
δ (ppm) = 16.35 (CH_3), 22.87 (CH_3), 25.56 (CH_3), 46.23 (CH), 62.36 (CH), 73.44 (C), 114.48 (C), 117.23 (CH), 130.40 (CH), 134.20 (C), 148.78 (C), 151.51 (C).

MS (EI) m/z (%) = 235 (100) [M^+], 179 (25), 149 (46), 121 (48), 105 (26), 91 (61), 77 (68), 65 (36), 53 (30), 39 (37).

Anal. berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C 61.27, H 5.57, N 5.95; gemessen: C 61.25, H 5.61, N 5.98.

10.4.8 Synthese von (1a*S*,7b*S*)-2,2,4-Trimethyl-7-nitro-1a,7b-dihydro-2*H*-oxireno[2,3-*c*]chromen ((*S,S*)-190)

96.5 mg (0.440 mmol, 1.0 Äq.) Nitrochromen **187**, 11.4 mg (18.0 μmol , 4.1 mol%) (*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminomangan(III)-chlorid (**189**) und 5.1 mg Bu_4NHSO_4 (15.0 μmol , 3.4 mol%) werden an Luft in 5.0 mL Acetonitril gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und 40 mL einer Pufferlösung ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (50 mM) und Na_2EDTA (0.4 mM) in Wasser) sowie 0.05 mL (0.6 mmol, 1.4 Äq.) 1,1,1-Trifluoraceton werden zugegeben. Unter heftigem Rühren werden 5.0 mL einer wässrigen Lösung von 300 mg (3.57 mmol, 8.1 Äq.) NaHCO_3 und 5.0 mL einer wässrigen Lösung von 498 mg (1.62 mmol, 3.7 Äq.) Oxone® und Na_2EDTA (0.4 mM) über zwei separate Spritzen über 1.5 h bei 0 °C zugegeben. Es wird Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfers und säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/*EtOAc*, 19:1) werden 90.9 mg (0.386 mmol, 88%) (1a*S*,7b*S*)-2,2,4-Trimethyl-7-nitro-1a,7b-dihydro-2*H*-oxireno[2,3-*c*]chromen ((*S,S*)-190) als gelber kristalliner Feststoff erhalten.



Smp 108.2 – 110.5 °C.

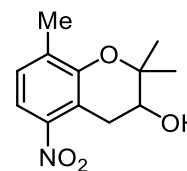
Drehwert:

(*S,S*)-190: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.0$ (c 1.0 in MeOH).

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen von **rac-190**, vgl. Abschnitt 10.4.7.

10.4.9 Synthese von 2,2,8-Trimethyl-5-nitrochroman-3-ol (**138**)

100 mg (0.425 mmol) Oxirenochromen **190** werden in 20 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die entstandene Lösung wird erst mit 54 µL (0.43 mmol, 1.0 Äq.) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und anschließend mit 32.3 mg (0.514 mmol, 1.2 Äq.) NaBH_3CN , gelöst in 1.0 mL THF, versetzt. Die Reaktionslösung wird bis zum vollständigen Umsatz (28 h, Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie) bei 30 °C rühren gelassen. Es werden NaHCO_3 -Lösung (aq., sat.) und EtOAc zugegeben, und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt. Es werden 101 mg (0.425 mmol, 100 %) 2,2,8-Trimethyl-5-nitrochroman-3-ol (**138**) als hellgelber Feststoff erhalten.



Das *S*-Enantiomer (**S**)-**138** wurde mit der gleichen Methode unter Verwendung des Nitrochromanols (**S,S**)-**190** synthetisiert und lieferte eine ähnliche Ausbeute (95 % für (**S**)-**138**).

138: Smp 82.4 – 84.5 °C.

(**S**)-**138**: Smp 75.4 – 76.1 °C.

Drehwert:

(**S**)-**138**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.9$ (*c* 1.0 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda = 218, 241, 283, 331$ (sh) nm.

IR (ATR) $\nu = 3531, 3112, 2980, 2929, 2899, 1739, 1495, 1432, 1331, 1263, 1217, 1196, 1174, 1135, 1079, 1040, 993, 902, 870, 808, 744, 664 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 1.23 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.83 (dd, $J = 7.1, 18.1 \text{ Hz}$, 1 H), 3.13 (dd, $J = 5.1, 17.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.68 (dt, $J = 5.0, 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), 5.25 (d, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, DMSO- d_6)

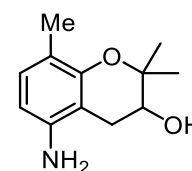
δ (ppm) = 16.36 (CH_3), 20.95 (CH_3), 25.24 (CH_3), 29.07 (CH_2), 66.67 (CH), 77.16 (C), 115.24 (C), 115.76 (CH), 128.17 (CH), 132.16 (C), 147.37 (C), 151.61 (C).

MS (EI) m/z (%) = 237 (49) [M^+], 166 (15), 162 (38), 150 (45), 122 (17), 91 (34), 77 (32), 72 (31), 71 (54), 65 (31), 59 (20), 57 (24), 51 (16), 43 (100), 41 (23), 39 (21).

Anal. berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C 60.75, H 6.37, N 5.90; gefunden: C 60.99, H 6.72, N 5.90.

10.4.10 Synthese von 5-Amino-2,2,8-trimethylchroman-3-ol (**160**)

Zu 100 mg (0.421 mmol) Nitrochromanol **138** und 10.1 mg (10 wt%) Palladium auf Aktivkohle (10 wt%) werden 10 mL EtOAc gegeben und für 10 min mit Ar entgast. Es wird mit Wasserstoff gespült und anschließend bei Raumtemperatur unter 1 atm Wasserstoff für 24 h rühren gelassen. Die Reaktionsmischung wird über Celite® filtriert (EtOAc) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknung unter Vakuum ist das Produkt ausreichend rein und kann ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet werden. Es werden 85.4 mg (0.412 mmol, 98%) 5-Amino-2,2,8-trimethylchroman-3-ol (**160**) als hellbrauner Feststoff erhalten.



Smp 99.1 – 101.4 °C.

UV (MeOH): λ = 232 (sh), 288 nm.

IR (ATR) ν = 3461, 3372, 3328, 2989, 2969, 2910, 2850, 1622, 1590, 1493, 1458, 1381, 1367, 1294, 1266, 1247, 1215, 1197, 1141, 1113, 1065, 1048, 1007, 929, 900, 872, 831, 793, 692, 649, 621 cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6)

δ (ppm) = 1.07 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.20 (dd, J = 16.5, 8.4 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J = 16.5, 6.0 Hz, 1 H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.60 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 5.07 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.08 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, DMSO- d_6)

δ (ppm) = 15.44 (CH_3), 19.62 (CH_3), 25.97 (CH_3), 27.48 (CH_2), 68.54 (CH), 75.73 (C), 105.53 (CH+C), 112.16 (C), 127.77 (CH), 144.79 (C), 150.78 (C).

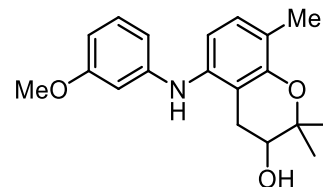
MS (EI) m/z (%) = 207 (61) [M^+], 137 (19), 136 (100), 135 (63), 107 (24), 105 (35).

HRMS berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2]^+$: 208.1332; gefunden: 208.1336.

10.5 Versuche zur Synthese von Guillauminin-B (44)

10.5.1 Synthese von 5-((3-Methoxyphenyl)amino)-2,2,8-trimethylchroman-3-ol (141)

50.0 mg (0.267 mmol, 1.0 Äq.) 3-Bromanisol (**191**), 72.2 mg (0.348 mmol, 1.3 Äq.) Aminochromanol **160**, 122 mg (0.374 mmol, 1.4 Äq.) Cs_2CO_3 , 12.2 mg (32.2 μmol , 12 mol%) SPhos und 3.7 mg (16 μmol , 6.0 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ werden unter Kühlung mit flüssigem Stickstoff unter Argon gesetzt. 5.0 mL Toluol werden zugegeben und die



Reaktionsmischung unter Rückfluss für 1 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abkühlen gelassen und über Celite® filtriert (EtOAc). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1). Es werden 78.5 mg (0.250 mmol, 94%) 5-((3-Methoxyphenyl)amino)-2,2,8-trimethylchroman-3-ol (**141**) als gelbes Öl erhalten.

UV (MeOH): $\lambda = 212, 283 \text{ nm}$.

IR (ATR) $\nu = 3375, 2976, 2931, 2833, 1726, 1594, 1478, 1264, 1203, 1149, 1045, 1006, 943, 814, 757, 687 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 1.12 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.40 (dd, $J = 17.0, 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.74 (dd, $J = 17.0, 5.7 \text{ Hz}$, 1 H), 3.60 (dt, $J = 8.2, 5.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 5.12 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H), 6.27 (dd, $J = 7.9, 2.6 \text{ Hz}$, 1 H), 6.32 (t, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.38 (dd, $J = 8.0, 1.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.63 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.02 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H), 7.30 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

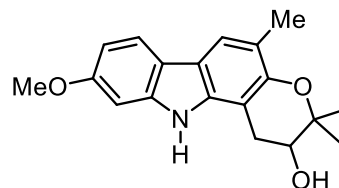
δ (ppm) = 15.72 (CH_3), 19.87 (CH_3), 25.86 (CH_3), 28.10 (CH_2), 54.74 (CH_3), 68.25 (CH), 76.19 (C), 100.72 (CH), 103.68 (CH), 107.86 (CH), 112.79 (CH), 114.21 (C), 119.29 (C), 127.88 (CH), 129.69 (CH), 139.07 (C), 147.09 (C), 151.36 (C), 160.24 (C).

MS (EI) m/z (%) = 313 (100) [M^+], 242 (34), 240 (66), 226 (50), 210 (34).

Anal. berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 72.82, H 7.40, N 4.47; gefunden: C 72.72, H 7.44, N 4.55.

10.5.2 Synthese von 9-Methoxy-3,3,5-trimethyl-1,2,3,11-tetrahydropyrano[3,2-*a*]carbazol-2-ol (**193**)

30.5 mg (97.3 μmol , 1.0 Äq.) Diarylamin **141**, 2.6 mg (5.0 μmol , 5 mol%) $\text{Pd}(\text{hfaa})_2$ und 500 mg Pivalinsäure werden an Luft mit einem Lufterkühler bei 110 °C für 7 h rühren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Diethylether in einen Scheidetrichter überführt und verdünnt. Die



organische Phase wird dreimal mit K_2CO_3 (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether reextrahiert, die vereinigte organische Phase mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (*iso*-Hexan/EtOAc, 2:1) werden 18.4 mg (59.1 μmol , 61%) 9-Methoxy-3,3,5-trimethyl-1,2,3,11-tetrahydropyrano[3,2-*a*]carbazol-2-ol (**193**) als beiger Feststoff und 8.9 mg (28 μmol , 29%) nicht umgesetztes Edukt (**141**) erhalten.

Smp 258.2 – 260.1 °C.

UV (MeOH): $\lambda = 238, 264, 310, 321 \text{ nm}$.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 238 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 352 \text{ nm}$.

IR (ATR) $\nu = 3469, 3428, 2973, 2915, 2850, 1622, 1452, 1199, 1141, 1072, 1053, 1025, 1010, 969, 951, 930, 899, 870, 854, 836, 810 \text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 1.19 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.69 (dd, $J = 16.4, 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.06 (dd, $J = 16.2, 5.7 \text{ Hz}$, 1 H), 3.77 (dt, $J = 7.9, 5.5 \text{ Hz}$, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 5.22 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.69 (dd, $J = 8.5, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.90 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.76 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 10.75 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

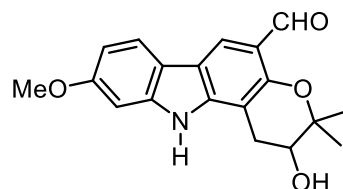
δ (ppm) = 16.52 (CH_3), 20.16 (CH_3), 25.94 (CH_3), 27.69 (CH_2), 55.21 (CH_3), 68.05 (CH), 76.70 (C), 94.80 (CH), 102.63 (C), 106.96 (CH), 114.72 (C), 116.67 (C), 117.08 (C), 118.19 (CH), 119.61 (CH), 137.89 (C), 140.47 (C), 148.36 (C), 157.11 (C).

MS (EI) m/z (%) = 311 (100) [M^+], 241 (17), 240 (90), 239 (99), 224 (25).

HRMS: berechnet für $C_{19}H_{21}NO_3$: 311.1521; gefunden: 311.1520.

10.5.3 Synthese von Guillauminin-B (**44**)

25.3 mg (81.3 μ mol, 1.0 Äq.) Pyranocarbazol **193** werden an Luft in 10 mL eines Gemisches aus MeOH, THF und Wasser (16:3:1) gelöst und auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend werden 40.8 mg (0.180 mmol, 2.2 Äq.) DDQ, gelöst in 1.0 mL THF, über 1 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktionsmischung zutropfen gelassen. Die entstandene Lösung wird mit Diethylether verdünnt, dreimal mit einer 1 M NaOH-Lösung und einmal mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 1:1) werden 15.8 mg (48.6 μ mol, 60 %) Guillauminin-B (**44**) als hellgelber Feststoff erhalten.



Smp $>270\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

UV (MeOH): $\lambda = 242, 300, 346\text{ nm}$.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 300\text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 341, 525\text{ nm}$.

IR (ATR) $\nu = 3254, 3193, 2972, 2919, 2858, 1658, 1581, 1509, 1440, 1385, 1320, 1228, 1198, 1156, 1102, 1074, 1027, 995, 952, 925, 892, 860, 810, 684\text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6)

δ (ppm) = 1.39 (s, 3 H) 1.48 (s, 3 H), 2.89 (dd, $J = 16.2, 7.7\text{ Hz}$, 1 H), 3.23 (dd, $J = 16.3, 5.6\text{ Hz}$, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.00 (dd, $J = 7.5, 5.7\text{ Hz}$, 1 H), 6.84 (dd, $J = 8.6, 2.4\text{ Hz}$, 1 H), 7.00 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.96 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 10.45 (br. s, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6)

δ (ppm) = 1.30 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H), 2.75 (dd, $J = 7.2, 16.8\text{ Hz}$, 1 H), 3.10 (dd, $J = 5.3, 16.6\text{ Hz}$, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 – 3.87 (m, 1 H), 5.37 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1 H), 6.79 (dd, $J = 2.2, 8.4\text{ Hz}$, 1 H), 6.95 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.96 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 10.35 (s, 1 H), 11.37 (br. s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, Aceton- d_6)

δ (ppm) = 20.70 (CH_3), 25.85 (CH_3), 28.03 (CH_2), 55.79 (CH_3), 68.93 (CH), 78.96 (C), 96.28 (CH), 103.60 (C), 109.32 (CH), 117.66 (C), 117.88 (CH), 118.46 (C), 119.28 (C), 121.45 (CH), 143.01 (C), 144.9 (C), 154.62 (C), 159.90 (C), 188.98 (CHO).

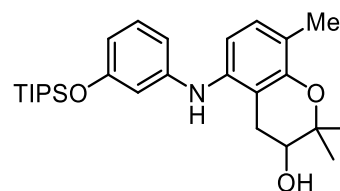
MS (EI) m/z (%) = 325 (99) [M^+], 255 (39), 254 (100), 253 (44), 225 (29), 210 (22).

HRMS: berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$: 326.1387; gefunden: 326.1393.

10.6 Versuche zur Synthese von Clausin-T (43)

10.6.1 Synthese von 2,2,8-Trimethyl-5-((3-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)amino)chroman-3-ol (195)

100.0 mg (0.304 mmol, 1.0 Äq.) 3-Bromphenyltriisopropylsilyl ether (**110**), 81.9 mg (0.395 mmol, 1.3 Äq.) Aminochromanol **160**, 139 mg (0.427 mmol, 1.4 Äq.) Cs_2CO_3 , 14.7 mg (35.8 μmol , 12 mol%) SPhos und 4.1 mg (18 μmol , 6.0 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ werden unter Kühlung mit flüssigem Stickstoff unter Argon gesetzt. 5.0 mL Toluol



werden zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rückfluss für 1 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abkühlen gelassen und über Celite® filtriert (EtOAc). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*iso*-Hexan/EtOAc, 9:1 auf 4:1). Es werden 119 mg (0.261 mmol, 86%) 2,2,8-Trimethyl-5-((3-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)amino)chroman-3-ol (**195**) als hellbraunes Öl erhalten.

UV (MeOH): λ = 212, 283 nm.

IR (ATR) ν = 3461, 3366, 2943, 2866, 1593, 1488, 1386, 1262, 1179, 1149, 1047, 1000, 980, 919, 881, 851, 821, 806, 762, 717, 684 cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6)

δ (ppm) = 1.03 (d, J = 7.4 Hz, 18 H), 1.11 (s, 3 H), 1.18 (m, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.40 (dd, J = 16.9, 8.7 Hz, 1 H), 2.74 (dd, J = 16.9, 5.7 Hz, 1 H), 3.60 (dt, J = 8.5, 5.4 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.29 (t, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, DMSO- d_6)

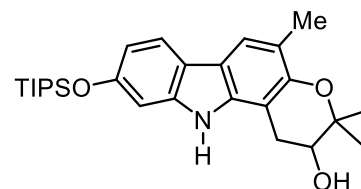
δ (ppm) = 12.07 (3 CH), 15.70 (CH_3), 17.77 (6 CH_3), 19.76 (CH_3), 25.87 (CH_3), 28.03 (CH_2), 68.25 (CH), 76.16 (C), 106.38 (CH), 108.63 (CH), 109.37 (CH), 112.67 (CH), 114.22 (C), 119.27 (C), 127.74 (CH), 129.62 (CH), 139.12 (C), 147.19 (C), 151.35 (C), 156.22 (C).

MS (EI) m/z (%) = 455 (100) [M^+], 356 (36).

Anal. berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$: C 71.16, H 9.07, N 3.07; gefunden: C 71.41, H 9.02, N 3.07.

10.6.2 Synthese von 3,3,5-Trimethyl-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,11-tetrahydropyrano[3,2- α]carbazol-2-ol (**196**)

30.1 mg (66.1 μmol , 1.0 Äq.) Diarylamin **195**, 5.2 mg (10 μmol , 15 mol%) $\text{Pd}(\text{hfaa})_2$ und 500 mg Pivalinsäure werden an Luft mit einem Luftkühler bei 110 °C für 6 h rühren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Diethylether in einen Scheidetrichter überführt und verdünnt. Die



organische Phase wird dreimal mit K_2CO_3 (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether reextrahiert, die vereinigte organische Phase mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (*iso*-Hexan/EtOAc, 4:1) werden 17.6 mg (38.8 μmol , 59%) 3,3,5-Trimethyl-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,11-tetrahydropyrano[3,2- α]carbazol-2-ol (**196**) als gelber Feststoff erhalten.

Smp 176.5 – 177.1 °C.

UV (MeOH): λ = 214, 239, 263, 311, 321 nm.

Fluoreszenz (MeOH): λ_{ex} = 239 nm, λ_{em} = 350 nm.

IR (ATR) ν = 3536, 3334, 3293, 2942, 2889, 2866, 1614, 1496, 1454, 1388, 1277, 1246, 1204, 1160, 1138, 1057, 1000, 966, 880, 833, 799, 712, 680 cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 1.09 (d, J = 7.5 Hz, 18 H), 1.18 (s, 3 H), 1.27 (m, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.68 (dd, J = 16.9, 8.3 Hz, 1 H), 3.04 (dd, J = 16.2, 5.7 Hz, 1 H), 3.76 (dt, J = 8.1, 5.6 Hz, 1 H), 5.22 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

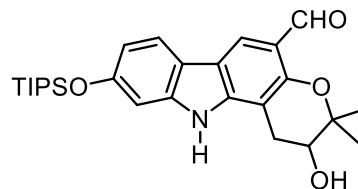
δ (ppm) = 12.15 (3 CH), 16.50 (CH_3), 17.83 (6 CH_3), 20.10 (CH_3), 25.90 (CH_3), 27.59 (CH_2), 68.02 (CH), 76.72 (C), 101.18 (CH), 102.61 (C), 111.64 (CH), 114.65 (C), 116.71 (C), 117.69 (C), 118.23 (CH), 119.49 (CH), 138.00 (C), 140.75 (C), 148.48 (C), 152.61 (C).

MS (EI) m/z (%) = 453 (100) [M^+], 228 (16).

Anal. berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$: C 71.48, H 8.66, N 3.09; gefunden: C 71.51, H 8.83, N 2.90.

10.6.3 Synthese von 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,11-tetrahydropyrano[3,2-*a*]carbazol-5-carbaldehyd (**197**)

24.9 mg (54.9 μmol , 1.0 Äq.) Pyranocarbazol **196** werden an Luft in 10 mL eines Gemisches aus MeOH, THF und Wasser (16:3:1) gelöst und auf -15°C gekühlt. Anschließend werden 27.6 mg (0.122 mmol, 2.2 Äq.) DDQ, gelöst in 1.0 mL THF, über 1 h bei -15°C zur Reaktionsmischung zutropfen gelassen. Die entstandene Lösung wird mit Diethylether verdünnt, dreimal mit einer 1 M NaOH-Lösung und einmal mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 4:1 auf 2:1) werden 18.9 mg (40.4 μmol , 74 %) 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-9-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,11-tetrahydropyrano[3,2-*a*]carbazol-5-carbaldehyd (**197**) als beiger Feststoff erhalten.



Smp $115.9 - 117.3^\circ\text{C}$.

UV (MeOH): λ = 241, 249, 301, 346 nm.

Fluoreszenz (MeOH): λ_{ex} = 301 nm, λ_{em} = 347, 524 nm.

IR (ATR) ν = 3302, 3192, 2959, 2942, 2919, 2864, 1653, 1609, 1594, 1505, 1443, 1388, 1324, 1274, 1231, 1161, 1065, 1012, 994, 965, 923, 884, 840, 808, 685, 639 cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 1.09 (d, J = 7.4 Hz, 18 H), 1.25 – 1.32 (m, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.74 (dd, J = 16.9, 7.5 Hz, 1 H), 3.08 (dd, J = 16.6, 5.7 Hz, 1 H), 3.85 (dt, J = 7.0, 5.4 Hz, 1 H), 5.36 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 11.30 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

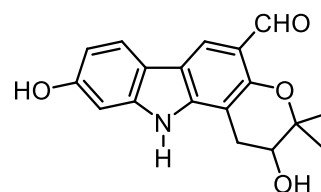
δ (ppm) = 12.14 (3 CH), 17.82 (6 CH_3), 20.60 (CH_3), 25.37 (CH_3), 27.14 (CH_2), 67.11 (CH), 78.12 (C), 101.77 (CH), 102.86 (C), 113.03 (CH), 116.17 (C), 117.29 (C), 117.44 (CH), 117.67 (C), 120.83 (CH), 141.93 (C), 144.21 (C), 153.44 (C), 154.01 (C), 188.36 (CHO).

MS (EI) m/z (%) = 467 (100) [M^+], 395 (20), 324 (21), 267 (17).

Anal. berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$: C 69.34, H 7.97, N 2.99; gefunden: C 69.46, H 8.23, N 2.98.

10.6.4 Synthese von Clausin-T (43)

18.9 mg (40.4 μmol , 1.0 Äq.) Pyranocarbazol **197** werden in 5.0 mL THF gelöst und es werden 0.01 mL H_2O zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung auf -15°C gekühlt wurde, werden 0.12 mL TBAF (1 M in THF, 0.12 mmol, 3.0 Äq.) langsam zugetropft. Die entstandene Lösung wird weitere 20 min bei -15°C rühren gelassen und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc überführt, verdünnt und anschließend drei Mal mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit EtOAc reextrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 2:1 auf 1:1) werden 10.2 mg (32.8 mmol, 81 %) Clausin-T (**43**) als hellgelbes Öl erhalten.



UV (MeOH): λ = 239, 251 (sh), 302, 344 nm.

Fluoreszenz (MeOH): λ_{ex} = 302 nm, λ_{em} = 370, 538 nm.

IR (ATR) ν = 3288, 2920, 2846, 1716, 1606, 1581, 1507, 1444, 1325, 1203, 1134, 1065, 1029, 995, 957, 895, 866, 833, 804, 761, 683 cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, Aceton- d_6)

δ (ppm) = 1.38 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 2.88 (ddd, J = 16.3, 7.5, 0.6 Hz, 1 H), 3.21 (dd, J = 16.3, 5.6 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 7.3, 5.7 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

^{13}C -NMR und DEPT (151 MHz, Aceton- d_6)

δ (ppm) = 20.69 (CH_3), 25.86 (CH_3), 28.06 (CH_2), 68.98 (CH), 78.90 (C), 98.01 (CH), 103.49 (C), 110.09 (CH), 117.55 (CH), 119.14 (C), 121.46 (CH), 143.25 (C), 144.85 (C), 154.51 (C), 157.29 (C), 188.89 (C), 188.95 (CHO), 198.11 (C).

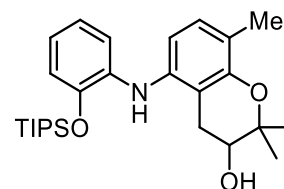
MS (ESI, +10 V) m/z = 312.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 645.3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; MS (ESI, -25 V) m/z = 309.8 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 620.9 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 312.1230; gefunden: 312.1237.

10.7 Versuche zur Synthese von Clauszolin E (45)

10.7.1 Synthese von 2,2,8-Trimethyl-5-((2-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)amino)chroman-3-ol (**200**)

In einem Handschuhkasten werden 473 mg (2.28 mmol, 1.5 Äq.) Aminochromanol **160**, 83.3 mg (91.2 μ mol, 6.0 mol%) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 71.8 mg (0.182 mmol, 12 mol%) DavePhos und 175 mg (1.82 mmol, 1.2 Äq.) NaO^tBu in einen Zweihalskolben gegeben. Es werden 20 mL Toluol zugegeben und die Reaktionsmischung zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Mischung werden langsam 500 mg (1.52 mmol, 1.0 Äq.) Arylbromid **199**, gelöst in 4.0 mL Toluol, gegeben. Nach 2 h unter Rückfluss, wird die Reaktionsmischung abkühlen gelassen, über Celite® filtriert (EtOAc) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*iso*-Hexan/EtOAc, 19:1) werden 272 mg (0.597 mmol, 39%) 2,2,8-Trimethyl-5-((2-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)amino)-chroman-3-ol (**200**) als braunes Öl erhalten.



UV (MeOH): λ = 276, 294 (sh) nm.

IR (ATR) ν = 3426, 2943, 2866, 2056, 2030, 2007, 1762, 1689, 1594, 1512, 1487, 1462, 1327, 1258, 1210, 1143, 1070, 1001, 911, 881, 827, 802, 743, 681 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ (ppm) = 1.04 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 18 H), 1.12 (s, 3 H), 1.26 – 1.34 (m, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.35 (dd, J = 16.5, 8.3 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J = 16.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.63 (dt, J = 8.1, 5.5 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.73 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 6.79 – 6.88 (m, 4 H).

^{13}C -NMR und DEPT (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

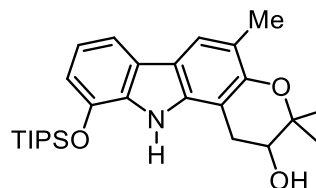
δ (ppm) = 12.36 (3 CH), 15.68 (CH_3), 17.85 (6 CH_3), 19.72 (CH_3), 25.86 (CH_3), 27.79 (CH_2), 68.18 (CH), 76.16 (C), 109.77 (CH), 111.74 (C), 116.73 (CH), 118.09 (CH), 118.19 (C), 119.96 (CH), 121.49 (CH), 127.87 (CH), 135.13 (C), 139.39 (C), 144.74 (C), 151.25 (C).

MS (EI) m/z (%) = 455 (100) [M^+], 412 (22), 338 (16).

Anal. berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$: C 71.16, H 9.07, N 3.07; gefunden: C 70.92, H 9.24, N 3.05.

10.7.2 Synthese von 3,3,5-Trimethyl-10-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,11-tetrahydropyrano[3,2-*a*]carbazol-2-ol (**201**)

30.8 mg (67.6 μmol , 1.0 Äq.) Diarylamin **200**, 5.3 mg (10 μmol , 15 mol%) $\text{Pd}(\text{hfaa})_2$ und 500 mg Pivalinsäure werden an Luft mit einem Luftkühler bei 110 °C für 6 h rühren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit Diethylether in einen Scheidetrichter überführt und verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit K_2CO_3 (aq., sat.) gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit Diethylether extrahiert, die vereinigte organische Phase mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (*iso*-Hexan/EtOAc, 4:1) werden 18.2 mg (40.1 μmol , 59 %) 3,3,5-Trimethyl-10-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2,3,11-tetrahydropyrano[3,2-*a*]carbazol-2-ol (**201**) als hellgelber Feststoff erhalten.



Smp 95.8 – 97.1 °C.

UV (MeOH): $\lambda = 216, 242, 299, 328 \text{ nm}$.

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{ex}} = 242 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 338, 354 \text{ nm}$.

IR (ATR) $\nu = 3482, 2942, 2865, 1728, 1629, 1581, 1489, 1450, 1423, 1382, 1345, 1269, 1210, 1182, 1140, 1068, 989, 883, 825, 784, 728, 682 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ (ppm) = 1.12 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 18 H), 1.20 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.42 (m, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.81 (dd, $J = 16.8, 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.21 (dd, $J = 16.8, 5.6 \text{ Hz}$, 1 H), 3.78 (dt, $J = 7.9, 5.5 \text{ Hz}$, 1 H), 5.25 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.74 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.49 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ und DEPT (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ (ppm) = 12.63 (3 CH), 16.58 (CH_3), 17.96 (6 CH_3), 20.15 (CH_3), 25.94 (CH_3), 27.86 (CH_2), 68.05 (CH), 76.82 (C), 103.46 (C), 112.09 (CH), 112.14 (CH), 115.55 (C), 117.46 (C), 118.86 (CH), 119.30 (CH), 125.60 (C), 131.51 (C), 138.12 (C), 141.48 (C), 149.39 (C).

MS (EI) m/z (%) = 453 (100) [M^+], 382 (18), 381 (15), 338 (23).

Anal. berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$: C 71.48, H 8.66, N 3.09; gefunden: C 71.26, H 8.77, N 3.00.

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Anal.	Analyse
aq.	wässrig; [engl.] <i>aqueous</i>
Äq.	Äquivalente
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion; [engl.] <i>attenuated total reflection</i>
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
br.	breit
C.	<i>Clausena</i>
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CMD	konzertierte Metallierung-Deprotonierung; [engl.] <i>concerted metalation-deprotonation</i>
CoA	Coenzym A
COSY	Korrelationsspektroskopie [engl.]; <i>correlation spectroscopy</i>
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; [engl.] <i>2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone</i>
DEPT	störungsfreie Verstärkung durch Polarisierungstransfer; [engl.] <i>distortionless enhancement by polarisation transfer</i>
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuss; [engl.] <i>enantiomeric excess</i>

EI	Elektronenstoßionisation [engl.] <i>electron impact</i>
engl.	englisch
ESI	Elektrospray-Ionisation
<i>et al.</i>	und Mitarbeiter; [lat.] <i>et alii</i>
Exp.	experimenteller
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
GC	Gaschromatographie
Hal	Halogen
HCV	Hepatitis C-Virus
hfaa	Hexafluoracetylacetonat
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	Heteronucleare Korrelation über mehrere Bindungen [engl.] <i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMQC	Heteronucleare Quantenkohärenz über mehrere Bindungen [engl.] <i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie; [engl.] <i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie; [engl.] <i>high-resolution mass spectroscopy</i>
HSQC	Heteronucleare Quantenkohärenz über eine Bindung [engl.] <i>heteronuclear single quantum coherence</i>
IR	Infrarot-Spektroskopie
IUPAC	Internationale Union für reine und angewandte Chemie [engl.] <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
kat.	katalytisch/e
Kat.	Katalysator
lat.	lateinisch
Lit.	Literatur

m	Multipllett
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie
Multipl.	Multiplizität
MW	Mikrowelle
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanz; [engl.] <i>nuclear magnetic resonance</i>
Piv	Pivaloyl
ppm	der millionste Teil; [engl.] <i>parts per million</i>
q	Quartett
quint	Quintett
RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sat.	gesättigt; [engl.] <i>saturated</i>
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Triflat, Trifluormethylsulfonat
TFA	Trifluoressigsäure; [engl.] <i>trifluoroacetic acid</i>
TFAA	Trifluoracetanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Tetramethylsilan bzw. Trimethylsilyl

Anhang

Ts	<i>para</i> -Toluensulfonyl
UV	Ultraviolett
Zers.	Zersetzung

Literaturverzeichnis

- 1 Eliasson, U.
https://en.wikipedia.org/wiki/Angelica_gigas#/media/File:Gigas3UME.jpg - Zugriff am 11.02.2020, 15:30.
- 2 Lü, J.; Kim, S. H.; Jiang, C.; Lee, H.; Guo, J. *Acta Pharmacol. Sin.* **2007**, *28* (9), 1365–1372.
- 3 Jeon, Y. J.; Shin, J. Il; Lee, S.; Lee, Y. G.; Kim, J. B.; Kwon, H. C.; Kim, S. H.; Kim, I.; Lee, K.; Han, Y. S. *Biomed Res. Int.* **2018**, *2018*.
- 4 Shehzad, A.; Parveen, S.; Qureshi, M.; Subhan, F.; Lee, Y. S. *Inflamm. Res.* **2018**, *67* (3), 209–218.
- 5 Islam, S. U.; Lee, J. H.; Shehzad, A.; Ahn, E. M.; Lee, Y. M.; Lee, Y. S. *Molecules* **2018**, *23* (8), 1–14.
- 6 Nam, S.; Lee, S. Y.; Kim, J.-J.; Kang, W.-S.; Yoon, I.-S.; Cho, H.-J. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2018**, *165*, 74–82.
- 7 Bae, U.-J.; Oh, M.-R.; Jung, T.-S.; Chae, S.-W.; Park, B.-H. *J. Funct. Foods* **2017**, *31*, 208–216.
- 8 Joo, J. H.; Jung, S. H.; Yu, K. H.; Cheon, H. G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2019**, *40* (8), 767–774.
- 9 Han, J.; Jin, W.; Ho, N. A.; Hong, J.; Kim, Y. J.; Shin, Y.; Lee, H.; Suh, J. W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *499* (4), 979–984.
- 10 Wu, T.-S.; Wang, M.-L.; Wu, P.-L. *Phytochem.* **1996**, *43* (4), 785–789.
- 11 Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron* **1965**, *21* (2), 681–685.
- 12 Das, K. C.; Chakraborty, D. P.; Bose, P. K. *Experientia* **1965**, *21* (6), 340.
- 13 Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (6), 3193–3328.
- 14 Huang, L.; Feng, Z.-L.; Wang, Y.-T.; Lin, L.-G. *Chin. J. Nat. Med.* **2017**, *15* (12), 881–888.
- 15 Maruthanila, V. L.; Elancheran, R.; Kunnumakkar, A. B.; Kabilan, S.; Kotoky, J. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2019**, *18* (14), 1983–1990.
- 16 Sellamuthu, S.; Gutti, G.; Kumar, D.; Kumar Singh, S. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2018**, *15* (6), 498–507.
- 17 Balakrishnan; Vijayraja; Jo; Ganesan; Su-Kim; Choi. *Antioxidants* **2020**, *9* (2), 101.

- 18 S. Tsutsumi, L.; Gündisch, D.; Sun, D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16* (11), 1290–1313.
- 19 Caruso, A.; Ceramella, J.; Iacopetta, D.; Saturnino, C.; Mauro, M. V.; Bruno, R.; Aquaro, S.; Sinicropi, M. S. *Molecules* **2019**, *24* (10), 1912.
- 20 Issa, S.; Prandina, A.; Bedel, N.; Rongved, P.; Yous, S.; Le Borgne, M.; Bouaziz, Z. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 1321–1346.
- 21 Mounika, K. N.; Jyothi, A. N.; Raju, G. N.; Rao, R. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, *4* (12), 420–428.
- 22 Gluszyńska, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 405–426.
- 23 Saturnino, C.; Grande, F.; Aquaro, S.; Caruso, A.; Iacopetta, D.; Bonomo, M.; Longo, P.; Schols, D.; Sinicropi, M. *Molecules* **2018**, *23* (2), 286.
- 24 Kang, I. J.; Wang, L. W.; Hsu, S. J.; Lee, C. C.; Lee, Y. C.; Wu, Y. S.; Yueh, A.; Wang, J. C.; Hsu, T. A.; Chao, Y. S.; Chern, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (21), 6063–6068.
- 25 Yoon, S.; Kim, J.-H.; Lee, Y. J.; Ahn, M. Y.; Choi, G.; Kim, W. K.; Yang, Z.; Lee, H. J.; Moon, H. R.; Kim, H. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, *697* (1–3), 24–31.
- 26 Peng, W. W.; Zeng, G. Z.; Song, W. W.; Tan, N. H. *Chem. Biodivers.* **2013**, *10* (7), 1317–1321.
- 27 Vlaar, C. P.; Castillo-Pichardo, L.; Medina, J. I.; Marrero-Serra, C. M.; Vélez, E.; Ramos, Z.; Hernández, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26* (4), 884–890.
- 28 Zhang, F. F.; Gan, L. L.; Zhou, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (6), 1881–1884.
- 29 Choi, T. A.; Czerwonka, R.; Fröhner, W.; Krah, M. P.; Reddy, K. R.; Franzblau, S. G.; Knölker, H.-J. *ChemMedChem* **2006**, *1* (8), 812–815.
- 30 Choi, T. a.; Czerwonka, R.; Forke, R.; Jäger, A.; Knöll, J.; Krah, M. P.; Krause, T.; Reddy, K. R.; Franzblau, S. G.; Knölker, H.-J. *Med. Chem. Res.* **2008**, *17* (2–7), 374–385.
- 31 Kapil, R. S. Carbazole Alkaloids. In *Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press, 1971; pp 273–302.
- 32 Chakraborty, D. P. *J. Indian Chem. Soc.* **1969**, *46* (2), 177–179.
- 33 Bhattacharyya, P.; Chakraborty, A. *Phytochem.* **1984**, *23* (2), 471–472.

- 34 Chakrabarty, M.; Nath, A. C.; Khasnobis, S.; Chakrabarty, M.; Konda, Y.; Harigaya, Y.; Komiyama, K. *Phytochem.* **1997**, *46* (4), 751–755.
- 35 Wu, T. S.; Huang, S. C.; Wu, P. L.; Kuoh, C. S. *Phytochem.* **1999**, *52* (3), 523–527.
- 36 Wu, T.-S.; Huang, S.-C.; Wu, P.-L. *Heterocycles* **1997**, *45* (5), 969–973.
- 37 Kumar, V.; Vallipuram, K.; Adebajo, A. C.; Reisch, J. *Phytochem.* **1995**, *40* (5), 1563–1565.
- 38 Auranwiwat, C.; Laphookhieo, S.; Trisuwan, K.; Pyne, S. G.; Ritthiwigrom, T. *Phytochem. Lett.* **2014**, *9* (1), 113–116.
- 39 Caporale, G.; Innocenti, G.; Guiotto, A.; Rodighiero, P.; Dall’Acqua, F. *Phytochem.* **1981**, *20* (6), 1283–1287.
- 40 Vaz, A. D. N.; McGinnity, D. F.; Coon, M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95* (7), 3555–3560.
- 41 Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach*, 2nd ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Chichester, 2002.
- 42 Konoshima, M.; Chi, H.; Hata, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16* (6), 1139–1140.
- 43 Wu, T.-S.; Kuoh, C.-S.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31* (3), 895–900.
- 44 Bell, J. C.; Robertson, A. J. *Chem. Soc.* **1936**, No. 1828, 1828.
- 45 Liu, H.; Li, C. J.; Yang, J. Z.; Ning, N.; Si, Y. K.; Li, L.; Chen, N. H.; Zhao, Q.; Zhang, D. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75* (4), 677–682.
- 46 Chaichantipyuth, C.; Pummangura, S.; Naowsaran, K.; Thanyavuthi, D.; Anderson, J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51* (6), 1285–1288.
- 47 Chakraborty, D. P.; Das, K. C.; Islam, A. J. *Indian Chem. Soc.* **1970**, *47* (12), 1197–1198.
- 48 Ito, C.; Ohta, H.; TAN, H. T.-W.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44* (12), 2231–2235.
- 49 Khan, D.; Khan, S.; Badshah, S.; Ali, H.; Ullah, H.; Muhammad, Z.; Woodward, S. *Nat. Prod. Res.* **2016**, *30* (1), 74–78.
- 50 Sriphana, U.; Thongsri, Y.; Prariyachatigul, C.; Pakawatchai, C.; Yenjai, C. *Arch. Pharm. Res.* **2013**, *36* (9), 1078–1083.
- 51 Ruangrunsi, N.; Ariyaprayoon, J.; Lange, G. L.; Organ, M. G. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53* (4), 946–952.

- 52 Macías V., V. E.; Coy B., E. D.; Cuca, L. E. *Rev. Colomb. Química* **2010**, 39 (3), 333–341.
- 53 Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303–4427.
- 54 Knölker, H.-J.; Hopfmann, T. *Tetrahedron* **2002**, 58 (44), 8937–8945.
- 55 Knölker, H.-J. *Synlett* **1992**, 1992 (05), 371–387.
- 56 Ullmann, F. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1903**, 36 (2), 2382–2384.
- 57 Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. Recent Advances in Chan-Lam Coupling Reaction: Copper-Promoted C-Heteroatom Bond Cross-Coupling Reactions with Boronic Acids and Derivatives. In *Boronic Acids*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011; pp 315–361.
- 58 Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (17), 7901–7902.
- 59 Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (13), 5969–5970.
- 60 Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (48), 17118–17129.
- 61 Alcazar-Roman, L. M.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (19), 4618–4630.
- 62 Singh, U. K.; Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (47), 14104–14114.
- 63 Akermarck, B.; Eberson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (9), 1365–1367.
- 64 Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (13), 5022–5028.
- 65 Gensch, T.; Richter, N.; Theumer, G.; Kataeva, O.; Knölker, H.-J. *Chem. - Eur. J.* **2016**, 22 (32), 11186–11190.
- 66 Gensch, T.; Rönnefahrt, M.; Czerwonka, R.; Jäger, A.; Kataeva, O.; Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. - Eur. J.* **2012**, 18 (3), 770–776.
- 67 Gensch, T.; Thoran, R.; Richter, N.; Knölker, H.-J. *Chem. - Eur. J.* **2017**, 23 (60), 15116–15123.
- 68 Van Leeuwen, P. W. N. M. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, 212 (1–2), 61–81.
- 69 Iwasawa, T.; Tokunaga, M.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (21), 6554–6555.

- 70 Hesse, R.; Krah, M. P.; Jäger, A.; Kataeva, O.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *European J. Org. Chem.* **2014**, 19 (a), 4014–4028.
- 71 Kutz, S. K.; Schmidt, A. W.; Knölker, H. J. *Synthesis* **2017**, 49 (2), 275–292.
- 72 Knölker, H.-J.; Fröhner, W.; P. Krah, M.; R. Reddy, K. *Heterocycles* **2004**, 63 (10), 2393.
- 73 Ito, C.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38 (6), 1548–1550.
- 74 Knölker, H.-J.; Fröhner, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (51), 9183–9186.
- 75 Beccalli, E. M.; Clerici, F.; Marchesini, A. *Tetrahedron* **1998**, 54 (38), 11675–11682.
- 76 Soós, T.; Timári, G.; Hajós, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (49), 8607–8609.
- 77 Knölker, H.-J.; Fröhner, W. *Synthesis* **2000**, 2000 (14), 2131–2136.
- 78 Hagiwara, H.; Choshi, T.; Nobuhiro, J.; Fujimoto, H.; Hibino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49 (7), 881–886.
- 79 Asuhara, A. Y.; Uzuki, N. S.; Akamoto, T. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50 (1), 143–145.
- 80 Knölker, H.-J.; Krah, M. P. *Synlett* **2004**, 6 (3), 528–530.
- 81 Agarwal, S.; Knöll, J.; Krah, M. P.; Knölker, H.-J. *Fudan Xuebao, Ziran Kexueban* **2005**, 44 (5), 699–700.
- 82 Knölker, H.-J.; P. Krah, M.; W. Schmidt, A. *Heterocycles* **2012**, 86 (1), 357.
- 83 Knölker, H.-J.; Fröhner, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (23), 4051–4054.
- 84 Knölker, H.; Fröhner, W. *Synthesis* **2000**, No. 14, 2131–2136.
- 85 Pelly, S. C.; Parkinson, C. J.; Van Otterlo, W. A. L.; De Koning, C. B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (25), 10474–10481.
- 86 Bauer, I.; Knölker, H.-J. The Chemistry of Diene-Iron and Dienyl-Iron Complexes. In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*; 2013.
- 87 Knölker, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 151–157.
- 88 Becker, H. G. O.; Berger, W.; Domschke, G.; Fanghänel, E.; Faust, J.; Fischer, M.; Gentz, F.; Gewald, K.; Gluch, R.; Mayer, R.; Müller, K.; Pavel, D.; Schmidt, H.; Schollberg, K.; Schwetlick, K.; Seiler, E.; Zeppenfeld, G.; Beckert, R.; Habicher, W. D.; Metz, P. *Organikum*, 22. Auflag.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2004.
- 89 Findlay, J. W. A.; Turner, A. B. *J. Chem. Soc. C Org.* **1971**, 547.

- 90 Knölker, H.-J.; Hofmann, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (44), 7947–7950.
- 91 Knolker, H.-J. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1 (4), 309–331.
- 92 Forke, R.; Krah, M. P.; Krause, T.; Schlechtingen, G.; Knölker, H.-J. *Synlett* **2007**, No. 2, 0268–0272.
- 93 Kataeva, O.; Krah, M. P.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3 (17), 3099–3101.
- 94 Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (20), 5616–5617.
- 95 Röhrkasten, R.; Konrad, M. *Methoden der Organischen Chemie, Vol. E6b*; Kreher, R. P., Ed.; Thieme: Stuttgart, 1994.
- 96 Knölker, H.-J.; O’Sullivan, N. *Tetrahedron* **1994**, 50 (37), 10893–10908.
- 97 Marek, M. Synthese von Vorstufen neuer Furocarbazole, Technische Universität Dresden, 2018.
- 98 Ma, W.; Huang, J.; Huang, X.; Meng, S.; Yang, Z.; Li, C.; Wang, Y.; Qi, T.; Li, B. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6 (4), 493–497.
- 99 Gruner, K. K.; Hopfmann, T.; Matsumoto, K.; Jäger, A.; Katsuki, T.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (7), 2057–2061.
- 100 Julich-Gruner, K. K.; Kataeva, O.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *Chem. - Eur. J.* **2014**, 20 (28), 8536–8540.
- 101 Krah, M. P.; Kataeva, O.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *European J. Org. Chem.* **2013**, 2013 (1), 59–64.
- 102 Jiang, H.; Hamada, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7 (20), 4173.
- 103 Jiang, H.; Sugiyama, T.; Hamajima, A.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (1), 155–162.
- 104 Wang, W.; Xue, J.; Tian, T.; Jiao, Y.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (39), 6686.
- 105 Ren, X. D.; Zhao, N.; Xu, S.; Lü, H. N.; Ma, S. G.; Liu, Y. B.; Li, Y.; Qu, J.; Yu, S. S. *Tetrahedron* **2015**, 71 (29), 4821–4829.
- 106 Yamada, S.; Ono, F.; Katagiri, T.; Tanaka, J. The Reaction of Phenolic Compounds with Isoprenoids. VIII. The o-Isoprenylation of Phenols in the Presence of Metallic Sodium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1977, p 750.
- 107 Hoarau, C.; Pettus, T. R. *Synlett* **2002**, No. 1, 0127–0137.
- 108 Schuster, C.; Julich-Gruner, K. K.; Schnitzler, H.; Hesse, R.; Jäger, A.; Schmidt, A. W.;

- Knölker, H.-J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (11), 5666–5673.
- 109 Gassner, C.; Hesse, R.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (33), 6490–6499.
- 110 Hesse, R.; Jäger, A.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (23), 3866.
- 111 Kumar, V. P.; Gruner, K. K.; Kataeva, O.; Knölker, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (42), 11073–11077.
- 112 Hesse, R.; Gruner, K. K.; Kataeva, O.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19* (42), 14098–14111.
- 113 Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth.* **1966**, *46* (September), 89.
- 114 Claisen, L. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1912**, *45* (3), 3157–3166.
- 115 Nicolaou, K. C.; Sasmal, P. K.; Xu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (17), 5493–5501.
- 116 Tu, Y.; Wang, Z.-X. X.; Frohn, M.; He, M.; Yu, H.; Tang, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (23), 8475–8485.
- 117 Nakayama, A.; Sato, H.; Karanjit, S.; Hayashi, N.; Oda, M.; Namba, K. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (29), 4013–4017.
- 118 Abe, H.; Fujimaki, M.; Nakagawa, E.; Kobayashi, T.; Ito, H. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (48), 6165–6168.
- 119 Uesugi, S.; Sasano, Y.; Matsui, S.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65* (1), 22–24.
- 120 Lee, W.; Kang, S.; Jung, B.; Lee, H. S.; Kang, S. H. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (17), 3536–3539.
- 121 Lorentzen, M.; Sydnese, M. O.; Jørgensen, K. B. *Tetrahedron* **2014**, *70* (47), 9041–9051.
- 122 Dong, H. B.; Yang, M. Y.; Liu, B.; Wang, M. A. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, *16* (8), 847–853.
- 123 Butler, J. R.; Wang, C.; Bian, J.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (26), 9956–9959.
- 124 Yang, B. V. Shi Epoxidation. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*; Li, J. J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, N. J, 2011; pp 21–39.
- 125 Kimachi, T.; Torii, E.; Ishimoto, R.; Sakue, A.; Ju-ichi, M. *Tetrahedron Asymmetry*

- 2009**, 20 (14), 1683–1689.
- 126 Kimachi, T.; Torii, E.; Kobayashi, Y.; Doe, M.; Ju-Ichi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, 59 (6), 753–756.
- 127 Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, 47 (12–13), 2133–2144.
- 128 Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (46), 11224–11235.
- 129 Chen, C.-C.; Whistler, R. L. *Carbohydr. Res.* **1988**, 175 (2), 265–271.
- 130 Reichstein, T.; Grüssner, A.; Oppenauer, R. *Helv. Chim. Acta* **1933**, 16 (1), 561–565.
- 131 Wang, B.; Wu, X.; Wong, O. A.; Nettles, B.; Zhao, M.; Chen, D.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (10), 3986–3989.
- 132 Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (30), 8792–8793.
- 133 Nieto, N.; Molas, P.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (24), 10143–10146.
- 134 Brütting, C.; Hesse, R.; Jäger, A.; Kataeva, O.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *Chem. - Eur. J.* **2016**, 22 (47), 16897–16911.
- 135 Nagappan, T.; Ramasamy, P.; Wahid, M. E. A.; Segaran, T. C.; Vairappan, C. S. *Molecules* **2011**, 16 (11), 9651–9664.
- 136 Paarakh, M. P.; Jose, P. A. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* **2018**, 5 (3), 221–226.
- 137 Arun, A.; Patel, O. P. S.; Saini, D.; Yadav, P. P.; Konwar, R. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, 93, 510–521.
- 138 Adebajo, A. C.; Olayiwola, G.; Verspohl, J. E.; Iwalewa, E. O.; Omisore, N. O. A.; Bergenthal, D.; Kumar, V.; Adesina, S. K. *Pharm. Biol.* **2004**, 42 (8), 610–620.
- 139 Kok, Y. Y.; Mooi, L. Y.; Ahmad, K.; Sukari, M. A.; Mat, N.; Rahmani, M.; Ali, A. M. *Molecules* **2012**, 17 (4), 4651–4660.
- 140 Patel, O. P. S.; Arun, A.; Singh, P. K.; Saini, D.; Karade, S. S.; Chourasia, M. K.; Konwar, R.; Yadav, P. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 167, 226–244.
- 141 Thongthoom, T.; Promsuwan, P.; Yenjai, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46 (9), 3755–3761.
- 142 Xia, H. M.; Ou Yang, G. Q.; Li, C. J.; Yang, J. Z.; Ma, J.; Zhang, D.; Li, Y.; Li, L.; Zhang, D. M. *Fitoterapia* **2015**, 103 (1), 83–89.
- 143 Inoue, S.; Nakagawa, C.; Hayakawa, H.; Iwasaki, F.; Hoshino, Y.; Honda, K. *Synlett*

- 2006**, No. 9, 1363–1366.
- 144 Béchamp, A. *Ann. Chim. Phys.* **1854**, 4, 186.
- 145 Meyers, A. I.; Nguyen, T. H. *Heterocycles* **1994**, 39 (2), 513–518.
- 146 Hesse, R. Efficient Construction of Prenylated Carbazoles and Cyclised Monoterpenoid Pyranocarbazole Alkaloids, Technische Universität Dresden, 2012.
- 147 *CRC Handbook of Tables for Organic Compound Identification*, 3rd ed.; Rappoport, Z., Ed.; CRC Press/Taylor and Francis: Boca Raton, 1984.
- 148 Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2006.
- 149 Askin, D.; Angst, C.; Danishefsky, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (4), 622–635.
- 150 Mondal, M.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (6), 2068–2076.
- 151 Gruner, K. K.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6 (21), 3902–3904.
- 152 Puls, F.; Kataeva, O.; Knölker, H.-J. *European J. Org. Chem.* **2018**, 2018 (31), 4272–4276.
- 153 Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (49), 9569–9574.
- 154 Kim, S.; Ko, H.; Son, S.; Shin, K. J.; Kim, D. J. **2001**, 42, 7641–7643.
- 155 Lee, J. H.; Bang, H. B.; Han, S. Y.; Jun, J. G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27 (12), 2104–2106.
- 156 Lee, J. H.; Bang, H. B.; Han, S. Y.; Jun, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (16), 2889–2892.
- 157 Zsindely, V. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51 (7), 1510–1514.
- 158 Furukawa, H.; Wu, T.-S.; Kuoh, C.-S. *Heterocycles* **1985**, 23 (6), 1391.
- 159 Knölker, H.-J.; Jones, P.; Graf, R. *Synlett* **1996**, 1996 (12), 1155–1158.
- 160 Gruner, K. K. Regioselektive Synthese von Pyranocarbazolalkaloiden, Technische Universität Dresden, 2010.
- 161 Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 3263 (3), 7512–7515.
- 162 Sheldrick, G. M. SHELXS-97. *Program for crystal-structure solution*. Universität Göttingen: Göttingen, Germany 1997.
- 163 Sheldrick, G. M. SADABS. *Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program*. Bruker AXS Inc.: Madison, WI 2002.
- 164 SHELDRICK; M., G. SHELXL-97. *Program for crystal-structure refinement*. Universität

- Göttingen: Göttingen, Germany 1997.
- 165 Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30 (5), 565.
- 166 Flack, H. D. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, 39 (6), 876–881.
- 167 Tisdale, E. J.; Vong, B. G.; Li, H.; Kim, S. H.; Chowdhury, C.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron* **2003**, 59 (35), 6873–6887.
- 168 Spindler, B.; Kataeva, O.; Knölker, H.-J. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (24), 15136–15143.
- 169 Reimann, J. Synthese von Vorstufen auf dem Weg zu Furoclausin B, Technische Universität Dresden, 2010.
- 170 Klinnert, B. Synthese von Vorstufen neuer Pyranocarbazole, Technische Universität Dresden, 2019.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Dresden, den 02.06.2020

Benedikt Spindler

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von Februar 2016 bis Juni 2020 unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Hans-Joachim Knölker an der Fakultät Chemie und Lebensmittelchemie der Technischen Universität Dresden angefertigt.

Dresden, den 02.06.2020

Benedikt Spindler